

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA SÉRICA PARA GUIAR LA
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN EL PACIENTE CRÍTICO CON INFECCIÓN
INTRAABDOMINAL COMPLICADA**

TESIS DOCTORAL

Alejandro Suárez de la Rica

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA SÉRICA PARA GUIAR LA
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN EL PACIENTE CRÍTICO CON INFECCIÓN
INTRAABDOMINAL COMPLICADA**

TESIS DOCTORAL

Alejandro Suárez de la Rica

Madrid, 2015

DIRECTORES:

Prof. Fernando Gilsanz Rodríguez

Dr. Emilio Maseda Garrido

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



El Prof. FERNANDO GILSANZ RODRÍGUEZ, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y el Dr. Emilio Maseda Garrido, facultativo especialista de área del servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario La Paz de Madrid,
Como Codirectores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA SÉRICA PARA GUIAR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL PACIENTE CRÍTICO CON INFECCIÓN INTRAABDOMINAL COMPLICADA” realizado por D. **Alejandro Suárez de la Rica** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que así conste, se firma el presente certificado en Madrid, a 12 de Mayo de dos mil quince.

Fdo. Prof. Fernando Gilsanz Rodríguez

Dr. Emilio Maseda Garrido

A mis padres, por haber hecho de mí lo que soy, a mi hermano, por su cariño y apoyo, a Cristina, por haber hecho posible este proyecto y por su amor incondicional, y a mis hijos, que son el motor de mi vida

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de tesis doctoral ha resultado del esfuerzo de 3 años de duro trabajo, como fruto de un trabajo en equipo en el que todo el mundo ha sido imprescindible. Quiero agradecer especialmente a mis dos magníficos directores , el Profesor Fernando Gilsanz y Emilio Maseda, el haberme apoyado, guiado y ayudado en la realización de este trabajo, incluso en momentos difíciles.

A mis compañeros de la Unidad de Reanimación del Hospital La Paz, sin cuyo apoyo diario el llevar a cabo proyectos de investigación sería imposible. A Víctor Anillo, residente ejemplar que ha contribuido a llevar a buen puerto este trabajo. Al personal de enfermería de la Unidad de Reanimación.

A Eduardo Tamayo, del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, a Carlos García Bernedo, del Hospital del Mar de Barcelona y Fernando Ramasco, del Hospital de La Princesa, por su inestimable ayuda.

A Juan José Granizo, por su excelente análisis estadístico.

Al servicio de análisis clínicos, especialmente a Antonio Buño, por su colaboración.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
RESUMEN.....	XII
SUMMARY.....	XVIII
INTRODUCCIÓN	1
1. INTRODUCCIÓN A LOS BIOMARCADORES.....	2
2. PROCALCITONINA.....	5
2.1. MECANISMOS DE INDUCCIÓN.....	6
2.2. FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA PROCALCITONINA.....	7
2.3. DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS.....	8
2.4. PROCALCITONINA COMO GUÍA DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.....	15
2.4.1. Influencia del tratamiento antibiótico en la aparición de resistencias.....	15
2.4.2. La procalcitonina como guía del tratamiento.....	19
2.5. LA PCT COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA SEPSIS.....	23
3. PROTEÍNA C REACTIVA.....	28
3.1. FUNCIONES BIOLÓGICAS.....	29
3.2. UTILIDAD EN LA SEPSIS.....	30
4. LACTATO.....	36
5. OTROS BIOMARCADORES	38
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	40
1. HIPÓTESIS	41
2. OBJETIVOS.....	41
2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	41
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	42
MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
1. DISEÑO Y METODOLOGÍA.....	44
1.1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.....	45
1.2. BIOMARCADORES Y ESCALAS CLÍNICAS DE GRAVEDAD.....	48
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	53
2.1. NÚMERO DE PACIENTES PREVISTO.....	53
2.2. CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	53
2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	53
3. VARIABLES	54
3.1. VARIABLES PRINCIPALES	54
3.2. VARIABLES SECUNDARIAS	55
4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	58
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	58
4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	58

RESULTADOS.....	60
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	61
1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y COMORBILIDADES	61
1.2. TIPO DE INFECCIÓN INTRAABDOMINAL.....	63
1.3. DATOS CLÍNICOS	64
1.4. BIOMARCADORES	64
1.5. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	66
1.6. COMPLICACIONES INFECCIOSAS	69
1.7. DURACIÓN DE LA ESTANCIA EN LA UCC Y HOSPITALARIA Y MORTALIDAD ...	70
2. ANÁLISIS COMPARATIVO	71
2.1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO BASADA EN PCT	71
2.1.1. Características demográficas y comorbilidades	71
2.1.2. Tipo de infección intraabdominal.....	74
2.1.3. Variables clínicas.....	74
2.1.4. Biomarcadores	77
2.1.5. Microbiología y tratamiento antibiótico	78
2.1.6. Complicaciones infecciosas	86
2.1.7. Duración de la estancia en la UCC y hospitalaria y mortalidad.....	88
2.2. PREDICCIÓN DE MORTALIDAD CON BIOMARCADORES Y ESCALAS CLÍNICAS	90
2.2.1. Escalas clínicas de gravedad	90
2.2.2. Biomarcadores	92
2.2.3. Análisis de curvas ROC	96
2.2.4. Análisis multivariante.....	99
DISCUSIÓN.....	101
1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SEGÚN PCT	102
2. BIOMARCADORES PRONÓSTICOS.....	108
3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	111
CONCLUSIONES.....	113
BIBLIOGRAFÍA	115
ANEXOS	145
1. ANEXO 1- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	146
2. ANEXO 2- PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DEL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL.....	154

ABREVIATURAS

ABC:	Área Bajo la Curva
BLEE:	Betalactamasas de Espectro Extendido
cAMP:	Adenosín Monofosfato Cíclico
CGRP:	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
DE:	Desviación estándar
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
G-CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos
IDSA:	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IFN-γ	Interferón Gamma
IIA:	Infección intraabdominal
IL:	Interleuquina
IMC:	Índice de masa corporal
MCP-1:	Proteína quimioatrayente de monocitos-1
MIP:	Proteína inflamatoria de macrófagos
MR-ProADM:	Proadrenomedulina mediorregional
NAC:	Neumonía adquirida en la comunidad
NAVM:	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NOS:	Óxido nítrico sintetasa
PCR:	Proteína C Reactiva
PCT:	Procalcitonina
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAPS II:	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SRIS:	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SOFA:	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TCRR:	Técnicas continuas de reemplazo renal
TNF:	Factor de necrosis tumoral
UCC:	Unidad de Cuidados Críticos
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Biomarcadores en la sepsis.....	3
Tabla 2. Criterios de Austin Bradford Hills de asociación causal.....	4
Tabla 3. PCT para diagnóstico de infecciones bacterianas.....	9
Tabla 4. PCT para diagnóstico diferencial entre SRIS y sepsis en el paciente crítico	11
Tabla 5. Diagnóstico diferencial de disfunción orgánica	14
Tabla 6. Estudios en los que se utilizó la PCT para guiar la duración del tratamiento antibiótico (días de tratamiento)	22
Tabla 7. Estudios realizados en pacientes con sospecha de infección de tracto respiratorio inferior. Tasa de prescripción antibiótica	23
Tabla 8. Estudios que valoran la utilidad pronóstica de la PCT	26
Tabla 9. PCR como biomarcador diagnóstico en el paciente crítico	34
Tabla 10 . PCR como biomarcador pronóstico en pacientes críticos	35
Tabla 11. Recomendaciones de duración de tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal complicada.	48
Tabla 12. Cálculo del SAPSII	50
Tabla 13. Cálculo de SOFA.....	52
Tabla 14. Definiciones de complicaciones infecciosas	57
Tabla 15. Características demográficas.....	61
Tabla 16. Comorbilidades.....	62
Tabla 17. Escalas clínicas de gravedad	64
Tabla 18. Valores máximos de biomarcadores	65
Tabla 19. Niveles de biomarcadores durante las primeras 72h tras ingreso en la UCC.....	66
Tabla 20. Microorganismos aislados en cultivos de muestras intraabdominales	67
Tabla 21. Antibióticos prescritos.....	68
Tabla 22. Complicaciones infecciosas globales	69
Tabla 23. Características demográficas.....	71
Tabla 24. Comorbilidades según grupo de estudio	73
Tabla 25. Foco infeccioso según grupo de estudio	74
Tabla 26. Necesidad de medidas de soporte	76
Tabla 27. Niveles máximos de biomarcadores.....	77
Tabla 28. Niveles de biomarcadores en las primeras 72 h.....	78
Tabla 29. Microorganismos aislados en las muestras intraabdominales según grupo de estudio	79
Tabla 30. Antibióticos prescritos por grupo de estudio	81
Tabla 31. Antibioterapia en pacientes con y sin <i>shock</i> séptico	82
Tabla 32. Antibioterapia en pacientes con <i>shock</i> séptico en el grupo PCT	83
Tabla 33. Antibioterapia en pacientes con <i>shock</i> séptico en el grupo control.....	83
Tabla 34. Complicaciones infecciosas en los 2 grupos de estudio	87
Tabla 35. Duración de la estancia y mortalidad según grupo de estudio	88
Tabla 36. Mortalidad en pacientes con <i>shock</i> séptico según grupo de estudio.....	90
Tabla 37. Valores de escalas clínicas según mortalidad intra-UCC. Mediana (RIC)	91
Tabla 38. Valores de escalas clínicas según mortalidad a los 28 días. Mediana (RIC)	91
Tabla 39. Valores de biomarcadores según mortalidad intra-UCC. Mediana (RIC)	93
Tabla 40. Valores de biomarcadores según mortalidad a los 28 días. Mediana (RIC).....	94

Tabla 41. Curvas ROC de escalas de riesgo clínico y biomarcadores como predictores de mortalidad intra-UCC	97
Tabla 42. Curvas ROC de escalas clínicas de gravedad y biomarcadores como predictores de la mortalidad a los 28 días	98
Tabla 43. Modelos de análisis multivariante. Mortalidad intra-UCC y a los 28 días	100

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Descripción de la secuencia de aminoácidos de la PCT.....	6
Figura 2. Diagnóstico diferencial de SRIS, sepsis y shock séptico. <i>Al-Nawas et al.</i>	15
Figura 3. Niveles de PCT para SRIS, sepsis, sepsis grave y shock séptico. <i>Castelli et al.</i>	15
Figura 4. Utilización de la concentración de PCT para determinar la duración del tratamiento antibiótico	46
Figura 5. Foco infeccioso	63
Figura 6. Existencia de comorbilidades según grupo de estudio	72
Figura 7. SAPS II según grupo	75
Figura 8. SOFA según grupo	75
Figura 9. Duración media del tratamiento en grupo PCT y grupo control	85
Figura 10. Duración del tratamiento antibiótico en el grupo PCT (cuadrados sólidos) y en el grupo control (cuadrados abiertos)	85
Figura 11. Duración media del tratamiento en pacientes con y sin <i>shock</i> séptico	86
Figura 12. Mortalidad a los 28 días en pacientes con y sin <i>shock</i> séptico.....	89
Figura 13. PCR y mortalidad a los 28 días	95
Figura 14. Lactato y mortalidad a los 28 días	95
Figura 15. PCT y mortalidad a los 28 días.....	96

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La utilización de los biomarcadores en la infección y la sepsis puede ser útil para el diagnóstico, para la valoración del pronóstico y para guiar el tratamiento antibiótico y evaluar la respuesta a la terapia. La procalcitonina (PCT) fue descrita como proteína asociada a la sepsis en 1993. Diversos autores apoyan la rentabilidad diagnóstica y pronóstica de la PCT en las infecciones bacterianas graves. Existe también una evidencia creciente de que un algoritmo basado en la PCT sérica sería una estrategia útil para guiar el tratamiento antibiótico, consiguiendo disminuir la duración del mismo en diferentes procesos infecciosos. La menor duración del tratamiento antibiótico parece jugar un importante papel en la reducción de la resistencia antibiótica. A diferencia de otros marcadores inflamatorios, los niveles de PCT aumentan mínimamente por el trauma quirúrgico, con lo cual la PCT podría ser muy útil en los pacientes con infección intraabdominal (IIA). La duración óptima del tratamiento antibiótico en la IIA complicada sigue siendo motivo de controversia debido a la ausencia de ensayos clínicos.

OBJETIVOS

Los objetivos principales consistieron en evaluar la utilidad y seguridad de una estrategia basada en la concentración de PCT sérica para reducir la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con IIA complicada en situación crítica; y evaluar el valor pronóstico de los biomarcadores PCT, lactato y proteína C reactiva (PCR), comparándolos entre ellos y con las escalas clínicas de gravedad utilizadas en la práctica habitual en el paciente crítico.

Secundariamente se quería evaluar la aparición de microorganismos multirresistentes, de nuevos episodios infecciosos y la estancia en la Unidad de Cuidados Críticos (UCC) y hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de cohortes retrospectivo y multicéntrico, en cuatro hospitales universitarios españoles. Los pacientes con IIA complicada, sometidos a cirugía de control de foco que ingresaron durante al menos 48 h en el postoperatorio inmediato en las UCC quirúrgicos entre Junio de 2012 y Junio de 2013, fueron incluidos en el estudio.

En nuestras unidades algunos médicos, según su práctica clínica habitual, siguen un protocolo basado en la PCT sérica que consiste en la suspensión del tratamiento antibiótico cuando se ha producido un descenso mayor o igual al 80% de la concentración máxima o la concentración disminuye por debajo de 0,5 ng/ml. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: pacientes en los que el tratamiento antibiótico se finalizó debido al valor de PCT (grupo PCT) y pacientes en los que no (grupo control).

Se registraron variables clínicas, demográficas, microbiológicas, el tipo y la duración del tratamiento antibiótico, la duración de la estancia (en la UCC y hospitalaria) y la mortalidad. Se utilizaron como escalas clínicas de gravedad SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) en las primeras 24 h de ingreso y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) al ingreso y a las 72h. Se registraron también los valores de PCR, lactato plasmático y PCT a las 24, 48 y 72 h de ingreso.

El análisis estadístico se realizó con el *software* SPSS versión 14. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 121 pacientes, 52 pacientes en el grupo PCT y 69 pacientes en el grupo control. El SAPS II medio fue de $43,3 \pm 15,8$.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las escalas clínicas de gravedad, y niveles de biomarcadores. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de complicaciones infecciosas intra y extraabdominales (51,9% en grupo PCT frente a 52,2% en el grupo control), ni en la mortalidad intra-UCC y a los 28 días (9,6% en grupo PCT frente a 13% en grupo control, $p=0,559$; y 15,4% en grupo PCT frente a 20,3% en grupo control, $p=0,489$, respectivamente), ni en la estancia en la UCC ni hospitalaria. En cambio, en el grupo PCT la duración media del tratamiento antibiótico fue menor ($5,1 \pm 2,1$ días frente a $10,2 \pm 3,7$ días, $p < 0,001$). La incidencia de colonización por organismos multirresistentes fue del 9,6% en el grupo PCT frente a 17,4% en el grupo control, sin diferencias significativas ($p=0,223$).

Los valores de SAPS II y SOFA fueron mayores en los pacientes que fallecieron (considerando mortalidad intra-UCC y a los 28 días). Los valores de lactato plasmático a las 24 h, 48 h y los niveles máximos de lactato, y los valores de la PCT a las 24 h, 48 h, 72 h y valores máximos fueron mayores en los pacientes que fallecieron. Los niveles de PCR no se relacionaron con la mortalidad.

En el análisis multivariante, los valores elevados de SAPS II (≥ 47) (OR=9,55, IC 95% 1,09-83,85; $p=0,042$) y el lactato plasmático a las 24 h elevado ($\geq 5,87$ mmol/l) (OR

6,90, IC 95% 1,28-37,08; $p=0,024$) se relacionaron de forma independiente con la mortalidad intra-UCC. Los valores máximos de PCT elevados (≥ 100 ng/ml) (OR=11,28; IC 95% 1,80-70,20; $p=0,010$), los valores máximos de lactato plasmático elevados ($\geq 1,8$ mmol/l) (OR=8,86; IC 95% 1,51-52,10; $p=0,016$) y SOFA al ingreso elevado (≥ 7) (OR=8,14; IC 95% 1,69-39,20; $p=0,009$) se relacionaron de forma independiente con la mortalidad a los 28 días. Cuando se introdujeron en el modelo los valores máximos de PCT y lactato elevados (≥ 100 ng/ml y $\geq 1,8$ mmol/l respectivamente) como una única variable binaria, el modelo de mortalidad a los 28 días también fue significativo, con la variable binaria (OR 99,11; IC 95% 5,21-1885,97; $p=0,002$) y SOFA al ingreso elevado (≥ 7) (OR=8,16; IC 95% 1,69-39,51; $p=0,009$) asociados de forma independiente con la mortalidad.

CONCLUSIONES

La utilización de un protocolo basado en la PCT sérica para suspender el tratamiento antibiótico en la IIA complicada reduce la duración del tratamiento en un 50%, es segura y no aumenta la morbimortalidad.

Un valor máximo de PCT elevado y un valor máximo concomitante de lactato plasmático elevado, combinados como una única variable, predicen mejor la mortalidad a los 28 días que las escalas clínicas y cada biomarcador por separado. Un valor elevado de SAPS II y de lactato plasmático a las 24 h son mejores predictores de mortalidad intra-UCC que el resto de biomarcadores y la escala SOFA. Los valores de PCR plasmáticos no están relacionados con la mortalidad.

Existe una tendencia a una disminución en la colonización por microorganismos multirresistentes cuando se emplea el protocolo basado en la PCT sérica. No existen diferencias en la incidencia de nuevos episodios infecciosos ni en la estancia en la UCC ni hospitalaria.

SUMMARY

INTRODUCTION

The use of biomarkers in infection and sepsis may be a useful tool for diagnosis, prognostication, guidance of the antibiotic treatment and evaluation of the response to therapy. In 1993, procalcitonin (PCT) was described as a protein related to sepsis. Different authors support that it is useful for the diagnosis and prognostication of severe bacterial infections. Besides, recent evidence has shown that a PCT-based protocol could be a useful strategy to reduce the duration of the antibiotic treatment in different kind of infections. A shorter duration of the treatment seems to play an important role in reducing antibiotic resistance. Unlike other inflammatory markers, PCT values increase minimally in response to surgical trauma, what may make PCT very useful in patients with intra-abdominal infection (IAI). The optimal duration of the antibiotic treatment in complicated IAI is controversial due to the absence of controlled studies.

OBJECTIVES

The main objectives were to evaluate the usefulness and security of an algorithm based on serum PCT to reduce the duration of the antibiotic treatment in critically ill patients with complicated IAI; and to evaluate the prognostic value of the biomarkers PCT, lactate and C reactive protein (CRP), by comparing them with each other and with clinical severity scores normally used in a daily practice in critically ill patients.

The secondary objectives were to evaluate the emergence of multidrug resistant bacteria, of new infectious episodes and intra-Intensive Care Unit (intra-ICU) and in-hospital stay.

MATERIAL AND METHODS

A multicenter, observational, retrospective study was performed in four Spanish university hospitals. Patients with complicated IAI who underwent source control surgery and that required ICU admission for at least 48 hours from June 2012 to June 2013 were included in the study.

In our units, in their daily practice, some of the staff physicians follow an algorithm based on serum PCT that consists on stopping the antibiotic treatment when the PCT value has decreased at least 80% from the maximum concentration or decreased to less than 0.5 ng/ml. The patients were divided into two groups: patients in which the antibiotic treatment was stopped because of the PCT values (the PCT group), and patients without PCT guidance (the control group).

Clinical, demographic and microbiological data, antibiotic treatment (duration and used drugs), length of stay (intra-ICU and in-hospital stay) and mortality were recorded. SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) calculated with data in the first 24 hours and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) at admission and after 72 hours were used as clinical severity scores. The values of CRP, plasma lactate and PCT obtained 24, 48 and 72 hours after admission were recorded too.

The statistical analysis was conducted using the software SPSS v 14. The values $p < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

There was a total of 121 patients included, 52 patients in the PCT group and 69 patients in the control group. The average SAPS was 43.3 ± 15.8 .

There were no significant differences between the two groups in terms of clinical severity scores or biomarkers. There were not significant differences in the incidence of new infectious episodes either (51.9% in the PCT group; 52.2% in the control group), nor in mortality (intra-UCI and 28-days) and length of stay (intra-ICU and in-hospital). However, the average duration of the antibiotic treatment in the PCT group was shorter (5.1 ± 2.1 days vs. 10.2 ± 3.7 days, $p < 0.001$). Incidence of emergence of multidrug resistant bacteria was 9.6% in the PCT group and 17.4% in the control group, without significant differences ($p = 0.223$).

SAPS II and SOFA values were higher in those patients that finally died, considering both intra-ICU and 28-day mortality. 24, 48 hours, and maximum values of lactate, and 24, 48, 72 h, and maximum values of PCT were higher in patients dying. No differences in CRP values were found by outcome.

In the multivariate analysis, high SAPS II values (≥ 47) (OR=9.55, 95% CI 1.09-83.85; $p = 0.042$) and high lactate value after 24 hours (≥ 5.87 mmol/l) (OR=6.90, 95% CI 1.28-37.08; $p = 0.024$) were independently associated with intra-ICU mortality. High maximum PCT values (≥ 100 ng/ml) (OR=11.28, 95% CI 1.80-70.20; $p = 0.010$), high maximum lactate values (≥ 1.8 mmol/l) (OR=8.86; 95% CI 1.51-52.10; $p = 0.016$) and high SOFA value at admission (≥ 7) (OR=8.14; 95% CI 1.69-39.20; $p = 0.009$) were independently associated with 28-day mortality. When high maximum PCT and high

maximum lactate values (≥ 100 ng/ml and $\geq 1,8$ mmol/l respectively) were introduced as a single binary variable, the 28-day mortality model was also significant, with the binary variable (OR=99.11; 95% CI 5.21-1885.97; $p=0.002$) and high SOFA at admission (OR=8.16; 95% CI 1.69-39.51; $p=0.009$) being associated with mortality.

CONCLUSIONS

The use of an algorithm based on serum PCT to interrupt the antibiotic treatment reduces the antibiotic duration by a 50 %. It is also safe and has no impact on morbidity and mortality.

Concurrent high maximum PCT and plasma lactate values predict 28-day mortality better than clinical scores and each biomarker separately. High SAPS II values and high plasma lactate values after 24 hours predict intra-ICU mortality better than other biomarkers and SOFA values. CRP values are not associated with mortality.

There is a decreasing trend of emergence of multidrug resistant bacteria when an algorithm based on serum PCT is used. There are no differences in the incidence of new infectious episodes, nor in intra-ICU and in-hospital stay.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN A LOS BIOMARCADORES

Un biomarcador es una característica medida y evaluada objetivamente como un indicador de los procesos biológicos normales o patológicos, o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Pueden ser utilizados para la evaluación de los procesos fisiopatológicos en varios aspectos como prevención, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y progresión de la enfermedad, entre otros¹.

La aproximación tradicional para el diagnóstico y tratamiento de la infección y de la sepsis (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debido a la infección) estaba basada en signos y síntomas clínicos, como fiebre y taquicardia, apoyados por los resultados microbiológicos. Los biomarcadores, utilizados más recientemente, varían desde un simple recuento leucocitario hasta los más actuales como la procalcitonina (PCT). Pueden ser útiles para el diagnóstico de la infección, para la valoración del pronóstico como predictores del desarrollo de disfunción orgánica, y para guiar el tratamiento antibiótico y evaluar la respuesta al tratamiento². Algunos marcadores son mediadores de la respuesta inflamatoria y otros son consecuencia de la infección. Se han propuesto más de 170 biomarcadores potenciales para la sepsis (tabla 1).

El aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y de procalcitonina (PCT) se añadieron a la definición de sepsis actualizada en el 2003³. Rivers *et al.*⁴ establecieron la utilización de los niveles de lactato para guiar el tratamiento de los pacientes con sepsis grave y *shock* séptico dentro de una terapia “dirigida por objetivos”.

Ningún biomarcador es ideal, pero algunos pueden ayudarnos a la identificación de pacientes de riesgo y establecer una monitorización estrecha y un tratamiento precoz. Para determinar las características ideales de un biomarcador se han utilizado los criterios de Austin Bradford Hill para determinar las asociaciones causales⁵ (tabla 2).

Tabla 1. Biomarcadores en la sepsis

Citoquinas	TNF- α , IL-1,-2,-4,-8,-10,-12,-18, HMGB1
Receptores	RAGE, TLR4, sTREM, suPAR
Sistema de la coagulación	Factor vW, antitrombina, proteína C, trombomodulina
Proteínas de fase aguda	PCR, PCT, pentraxina 3, MR-proADM
Marcadores de superficie celular	CD14, CD40, CD64, HLA-DR
Marcadores de apoptosis	Gas6
Endoteliales	E-selectina, L-selectina, VCAM1, VEGF
Miscelánea	Copeptina, PAN, lactoferrina, resistina, gelsolina

TNF: Factor de Necrosis Tumoral; IL: interleuquina; HMGB1: *High Mobility Group Box 1*; RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada; TLR: receptor *toll*-like; sTREM: receptor soluble expresado en células mieloides; suPAR: receptor del activador del plasminógeno soluble tipo uroquinasa; vW: Von-Willebrand; PCR: Proteína C Reactiva; PCT: procalcitonina; MR-proADM: proadrenomedulina mediorregional; CD: *cluster of differentiation*; HLA: Antígeno Humano Leucocitario; Gas6: gen específico de detención del crecimiento 6; VCAM: molécula de adhesión celular vascular; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; PAN: péptido auricular natriurético

Tabla 2. Criterios de Austin Bradford Hills de asociación causal

Características de biomarcadores útiles	
Fuerza	Fuerte asociación entre el marcador y el resultado
Consistencia	La asociación persiste en diferentes individuos, circunstancias y momentos
Especificidad	El marcador está asociado a una enfermedad específica
Temporalidad	Los cambios en el marcador y el resultado ocurren en paralelo
Dosis-respuesta	El aumento de la exposición a la intervención produce mayores efectos en el marcador y la enfermedad
Plausibilidad	Mecanismos creíbles conectan el marcador, la patogénesis de la enfermedad y el modo de acción de la terapia
Coherencia	La asociación es consistente con la historia natural de la enfermedad y el marcador
Evidencia experimental	Se obtienen en investigación resultados consistentes con la asociación
Analogía	Existen resultados similares con los cuales podemos establecer una relación

2. PROCALCITONINA

La PCT (procalcitonina) fue descrita como una proteína asociada a la sepsis en 1993⁶. Es un indicador efectivo de la respuesta inflamatoria sistémica inducida por bacterias. Está formada por entre 114 y 116 aminoácidos y puede detectarse en el plasma durante la sepsis, infecciones y reacciones inflamatorias graves (figura 1). Es inmunomoduladora, a diferencia de otras moléculas con actividad inflamatoria como las citoquinas, marcadores superficiales leucocitarios, o proteínas de fase activa. La calcitonina y su proteína precursora, la PCT, provienen del gen CALC-I del cromosoma 11⁷, pero con una inducción regulada de forma diferente. Mediante “*splicing alternativo*” y variaciones en el procesamiento de la proteína finalizada, un único gen produce proteínas con funciones diferentes: CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), PCT tipo I y II y calcitonina. El CGRP es una sustancia con efecto vasodilatador importante, la calcitonina influye en la regulación del metabolismo del calcio y en el procesamiento del dolor, y la PCT modula la función inmune. La calcitonina es producida fundamentalmente en las células C de la glándula tiroides, y la PCT en diferentes tejidos. Existen dos tipos de PCT que difieren en la secuencia de aminoácidos del fragmento C-terminal producidos en diferentes tejidos, pero esto no tiene relevancia para la medición de niveles, porque los *Kits* comerciales disponibles detectan las dos formas⁸.

A continuación expondremos los mecanismos de producción y las principales funciones de la PCT, así como su utilidad clínica en el diagnóstico de la infección bacteriana, como marcador pronóstico y como ayuda para guiar el tratamiento antibiótico, centrándonos fundamentalmente en el paciente en situación crítica.

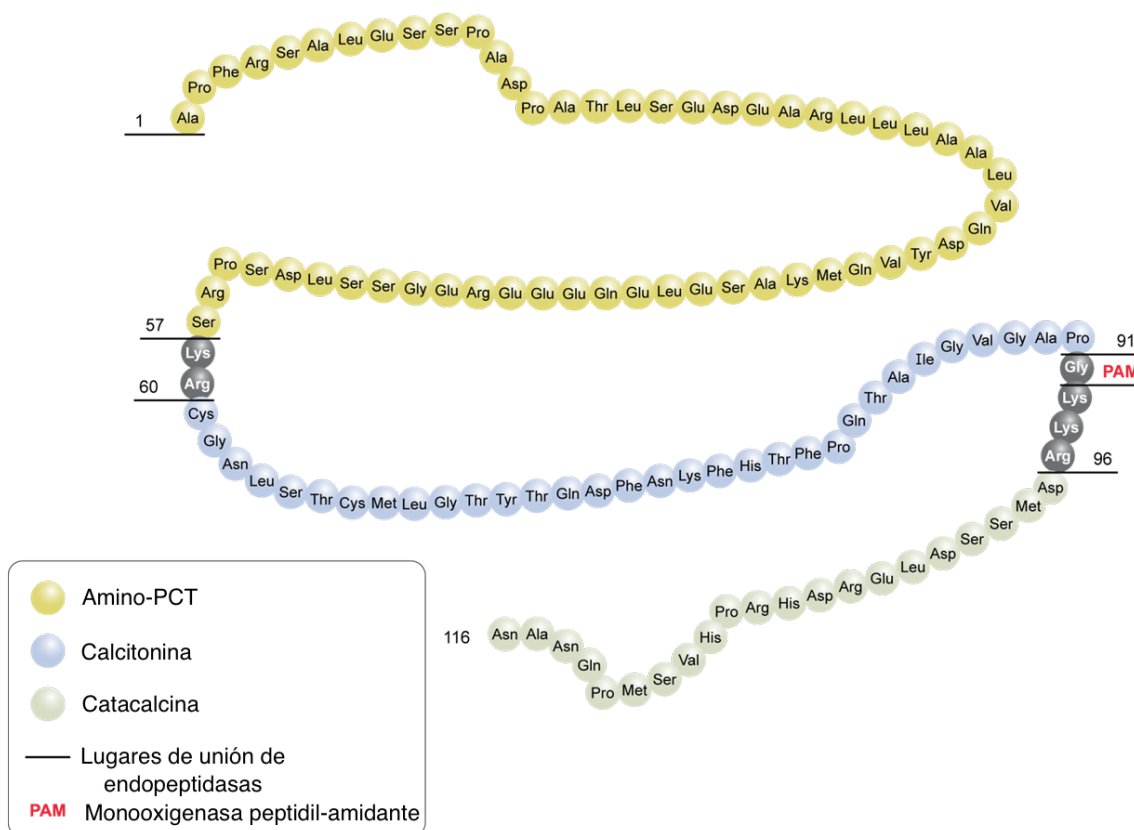


Figura 1. Descripción de la secuencia de aminoácidos de la PCT. Amino-PCT: Amino-procalcitonina

2.1. MECANISMOS DE INDUCCIÓN

La regulación estricta de su inducción probablemente determina su alta especificidad. Los monocitos adherentes, tras un estímulo primario, producen PCT de forma significativa durante 3-5 horas tras una reacción inflamatoria⁸. El contacto de estos monocitos con células parenquimatosas, mediante interacciones célula-célula, provoca una producción de PCT y CGRP en estas células activadas. Hasta la actualidad, esto sólo ha sido demostrado en adipocitos⁹⁻¹¹. El hígado también produce grandes cantidades de PCT durante la sepsis¹²⁻¹⁴. La obligada interacción célula-célula justifica por qué sólo se produce una cantidad mínima de PCT durante las infecciones

localizadas, mientras durante la sepsis se observan altas concentraciones⁸. Experimentalmente se ha demostrado un incremento en la producción de PCT tras la inyección de endotoxinas y de citoquinas proinflamatorias^{12,15-19}.

Tras el estímulo adecuado, el incremento de la producción de PCT se produce muy rápido, pudiéndose detectar concentraciones plasmáticas significativas entre las 2 y las 6 h posteriores y los valores máximos suelen alcanzarse entre las 12 y las 48 h. Su vida media oscila entre 20 y 35 horas^{16,17}.

En la insuficiencia renal la eliminación de la PCT puede retrasarse, e incluso encontrarse niveles basales elevados²⁰⁻²². Con la utilización de técnicas de depuración extrarrenal se pueden eliminar cantidades significativas de PCT. Al ser una molécula relativamente pequeña, varios estudios demostraron que la hemofiltración y la hemodiafiltración eliminan altas cantidades de PCT, con relevancia o no en los niveles plasmáticos según los filtros y flujo utilizado. Debido además a mecanismos de adsorción, la influencia es mayor en las primeras horas de utilización del filtro^{23,24}.

2.2. FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA PROCALCITONINA

Se trata de un modulador de la respuesta inmune, actuando como quimiocina y atrayendo a células monocitarias²⁵. Contribuye asimismo a la inducción de citoquinas proinflamatorias, efectos probablemente mediados por el sistema cAMP (adenosín monofosfato cíclico)²⁶. En el músculo liso endotelial inhibe la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) inducible, responsable de la producción de óxido nítrico²⁷. En las células musculares lisas que ya han sufrido contacto con mediadores inflamatorios induce la NOS, contribuyendo en este caso a la vasodilatación²⁸. Inhibe la estimulación

de los receptores CGRP-1 y es también agonista parcial de este receptor y de la adrenomedulina-1. Linscheid *et al.*⁸ demostraron *in vitro* que la IL-1 β y la endotoxina estimulan la producción de PCT por los adipocitos, y el IFN- γ (interferón gamma) la inhiben, lo que posiblemente justifica que la PCT se produzca fundamentalmente en infecciones bacterianas y no en virales.

La escisión N-terminal de la PCT mediante la dipeptidil peptidasa IV probablemente inactiva su funcionalidad.

La neutralización de la PCT aumenta la supervivencia en ratones con *shock* bacteriano inducido, y su administración aumenta la mortalidad²⁹. En un modelo porcino, la presión arterial, el pH y la función renal mejoran cuando se neutraliza la PCT.

2.3. DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Diversos autores apoyan la alta rentabilidad diagnóstica de la PCT para infecciones bacterianas graves (tabla 2). En el estudio de Gendrel *et al.*³⁰ se determina un punto de corte de 0,5 ng/ml para el diagnóstico diferencial de meningitis bacteriana y vírica en el niño. Eberhard *et al.* demostraron su utilidad para el diagnóstico de infecciones bacterianas concomitantes en pacientes con enfermedades autoinmunes³¹ y en trasplantados renales³². Los estudios de Hedlung *et al.*³³ y Moulin *et al.*³⁴ destacan asimismo su validez en el diagnóstico de neumonías bacterianas comunitarias. En el estudio de Moulin *et al.*³⁴ todos los pacientes que presentaron bacteriemia por *S. pneumoniae* tenían una concentración de PCT mayor a 2 ng/ml. Lacour *et al.*³⁵ marcaron un punto de corte de 0,9 ng/ml para el diagnóstico diferencial de infecciones

bacterianas graves en niños, y Rau *et al.*³⁶ demostraron su utilidad para el diagnóstico de necrosis pancreática infectada.

Tabla 3. PCT para diagnóstico de infecciones bacterianas

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>n</i>	<i>PCT (ng/ml)</i>	<i>Punto de corte(ng/ml)</i>	<i>S/E (%)</i>
Gendrel <i>et al.</i> 1997³⁰	Meningitis vírica y bacteriana	59	0,32 (0-1,7) 54,5 (4,8-110)*	>0,5	94%/100%
Eberhard <i>et al.</i> 1997³¹	Enfermedades autoinmunes sin y con infección bacteriana	58	<0,5 1,9 (1,19)**	>0,5	100%/84%
Eberhard <i>et al.</i> 1998³²	Trasplante renal: rechazo agudo vs. infección	30		>0,5	87%/70%
Rau <i>et al.</i> 2000³⁶	Pancreatitis: necrosis estéril vs. infectada	32		1,8	94%/91%
Hedlund <i>et al.</i> 2000³³	Neumonía vírica vs. bacteriana	36	0,05 (0,05-7,5) 1,41(0,05-65)*		
Moulin <i>et al.</i> 2001³⁴	Neumonía vírica vs. bacteriana	72	0,63(0,01-4,38) 2,7(0,6-91)*	2	63%/96%
Lacour <i>et al.</i> 2001³⁵	Infección vírica vs. infección bacteriana grave	124		0,9	93%/78%

*Mediana (rango)**Media (DE). n: tamaño muestral; PCT: procalcitonina; vs: frente a; S/E: sensibilidad/especificidad

La PCT se ha demostrado útil para el diagnóstico diferencial del SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y de la sepsis (SRIS causado por infección)³⁷ en el paciente en situación crítica, siendo la PCT superior a la PCR (Simon *et al.*³⁸, Uzzan *et*

*al.*³⁹)(tabla 3). El estudio con mayor número de pacientes es el realizado por Al-Nawas *et al.*⁴⁰, que incluyó 337 pacientes, y establecieron un punto de corte de 0,5 ng/ml, con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 79%.

En un meta-análisis publicado en el año 2013⁴¹ se encontró un área bajo la curva (ABC) de 0,85 (IC 95% 0,81-0,88) para el diagnóstico diferencial de SRIS y sepsis mediante niveles de PCT en el paciente crítico. La exactitud diagnóstica en el paciente quirúrgico fue mayor que en el no quirúrgico (ABC 0,83[IC 95% 0,80-0,86] frente a 0,79[IC 95% 0,75-0,83]).

En el meta-análisis publicado por Uzzan *et al.* en el año 2006³⁹ el ABC para la PCT en el diagnóstico de sepsis fue mejor que la de la PCR. Este estudio se limitó al paciente quirúrgico y politraumatizado.

Otro meta-análisis de Tang *et al.*, del año 2007⁴², concluyó que la PCT no discrimina entre sepsis y SRIS, con una ABC de 0,78 (IC 95% 0,73-0,83), con valores medios de sensibilidad y especificidad del 71 %. Sin embargo los resultados de este meta-análisis pueden no ser extrapolables debido a un probable sesgo de selección de los estudios incluidos, ya que se excluyeron los estudios de sepsis abdominal, pancreatitis, meningitis, y aquellos en los que se evaluaba la PCT para el diagnóstico de *shock séptico*.

El metaanálisis más reciente fue publicado por Wacker *et al.*⁴¹, que demuestra su utilidad para el diagnóstico precoz de sepsis en el paciente en situación crítica, con un ABC de 0.85 (IC95% 0,81-0,88).

Tabla 4. PCT para diagnóstico diferencial entre SRIS y sepsis en el paciente crítico

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes: gravedad y categoría</i>	<i>n</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>S/E (%)</i>
Al.Nawas et al. 1996⁴⁰	Sepsis/SRIS Adultos médicos	337	0,5	60/79
Ugarte et al. 1999⁴³	Sepsis/SRIS Adultos médico-quirúrgicos	190	0,6	68/61
Muller et al. 2000⁴⁴	Sepsis/SRIS. Adultos médicos	101	1	89/94
Selberg et al. 2000⁴⁵	Sepsis-sepsis grave/SRIS Adultos médicos	33	3,3	86/55
Suprin et al. 2000⁴⁶	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS Adultos médicos	101	2	65/70
Cheval et al. 2000⁴⁷	Shock séptico/SRIS Adultos médico-quirúrgicos	60	5	88/67
Rau et al. 2000³⁶	Pancreatitis: necrosis estéril vs. Infectada. Adultos	32	1,8	94%/91%
Wanner et al. 2000⁴⁸	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS Adultos quirúrgicos	133	1,5	76/77
Harbarth et al. 2001⁴⁹	Sepsis/SRIS Adultos médico-quirúrgicos	78	1,1	97/78
Ruokonen et al. 2002⁵⁰	Sepsis/SRIS Adultos médicos	208	0,8	68/48
Tugrul et al. 2002⁵¹	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS Adultos médico-quirúrgicos	85	1,31	73/80
Bell et al. 2003⁵²	Sepsis/SRIS Adultos médico-quirúrgicos	83	15,75	76/90
Du et al. 2003⁵³	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS Adultos médico-quirúrgicos	51	1,6	80/74
Castelli et al. 2004⁵⁴	Sepsis/SRIS Adultos médico-quirúrgicos	101	1,2	63/87
Gibot et al. 2004⁵⁵	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS. Adultos médicos	76	0,6	83/69

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes: gravedad y categoría</i>	<i>n</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>S/E(%)</i>
Jimeno et al. 2004 ⁵⁶	Adultos médicos	104	0,5	41/92
Arkader et al. 2006 ⁵⁷	Sepsis/SRIS	28	2	86/100
	Pediátricos médico-quirúrgicos			
Clec'h et al. 2006 ⁵⁸	Shock séptico/SRIS	76	1	81/95
	Adultos médicos			
Clec'h et al. 2006 ⁵⁸	Shock séptico/SRIS	67	9,7	90/75
	Adultos quirúrgicos			
Gaini et al. 2006 ⁵⁹	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	93	1	76/53
	Adultos médicos			
Dorizzi et al. 2006 ⁶⁰	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	83	1	82/81
	Adultos médico-quirúrgicos			
Naeini et al. 2006 ⁶¹	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	50	0,5	88/96
	Adultos médico-quirúrgicos			
Kofoed et al. 2007 ⁶²	Adultos médicos	151	0,25	80/58
Pavnil-Arnol et al. 2007 ⁶³	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	49	5,79	57/89
	Pediátricos médico-quirúrgicos			
Simon et al. 2008 ⁶⁴	Pediátricos médico-quirúrgicos	64	2,5	68/74
Ivancevic et al 2008 ⁶⁵	Adultos quirúrgicos	63	1,1	83/77
Sakr et al. 2008 ⁶⁶	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	327	2	69/56
	Adultos quirúrgicos			
Tsangaris et al. 2009 ⁶⁷	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	50	1	70/91
	Adultos medico-quirúrgicos			
Ruiz-Alvarez et al. 2009 ⁶⁸	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	103	0,32	83/64
	Adultos medico-quirúrgicos			
Ahmadinejad et al. 2009 ⁶⁹	Adultos médico-quirúrgicos	120	0,5	89/78
Groselj-Grenc et al. 2009 ⁷⁰	Pediátricos médico-quirúrgicos	36	0,28	83/75
Oshita et al 2010 ⁷¹	Adultos	168	0,5	68/80
Latour-Perez et al. 2010 ⁷²	Sepsis-sepsis grave-shock séptico/SRIS	114	0,5	74/88
	Adultos médico-quirúrgicos			

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes: gravedad y categoría</i>	<i>n</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>S/E(%)</i>
Hsu et al. 2011 ⁷³	Sepsis-sepsis grave- <i>shock</i> séptico/SRIS Adultos médicos	66	2,2	56/100
Meynaar et al. 2011 ⁷⁴	Sepsis-sepsis grave- <i>shock</i> séptico/SRIS Adultos medico-quirúrgicos	76	2	97/80
Tsalik et al. 2012 ⁷⁵	Sepsis-sepsis grave- <i>shock</i> séptico/SRIS Adultos	336	0,1	68/63

n: tamaño muestral; PCT: procalcitonina; punto de corte en ng/ml; S/E: Sensibilidad/Especificidad; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

La PCT es, a su vez, un marcador de la progresión de la infección a sepsis grave o *shock* séptico. Los principales estudios que demuestran esta relación se recogen en la tabla 5.

En el estudio de Al-Nawas *et al.*⁴⁰ los pacientes con *shock* séptico tenían un valor medio de PCT de 35 ng/ml, frente a 6,6 de media en los pacientes con sepsis pero sin disfunción orgánica (figura 2).

En el trabajo de Ugarte *et al.*⁴³, los pacientes con *shock* séptico presentan una PCT media de 4,3 ng/ml, frente a 0,8 en los pacientes con sepsis pero sin disfunción orgánica.

En la figura 3 se presentan los resultados del trabajo de Castelli *et al.*⁵⁴, realizado en 150 pacientes críticos, demostrándose una relación directa entre los niveles de PCT y la gravedad de la disfunción orgánica. Resultados similares se encontraron en otros estudios^{44,46,49}.

En el trabajo de Suprin *et al.*⁴⁶ los niveles medios de PCT fueron de 38 ng/ml si los pacientes tenían *shock* séptico y 1,3 ng/ml en pacientes con sepsis sin disfunción orgánica.

Tabla 5. Media de PCT (ng/ml) (DE). Diagnóstico diferencial de disfunción orgánica

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>SRIS</i>	<i>Sepsis</i>	<i>Sepsis grave</i>	<i>Shock séptico</i>
Zeni <i>et al.</i> 1994⁷⁶	145		2,4 (0,5)	37(16)	45(22)
Al-Nawas <i>et al.</i> 1996⁴⁰	337	0,6(2,2)	6,6(22,5)		35(68)
Oberhoffer <i>et al.</i> 1996¹⁵	100	1,3(0,2)	2(0,1)	8,7(2,5)	39(5,9)
Ugarte <i>et al.</i> 1999⁴³	190	<0,5	0,8		4,3
Suprin <i>et al.</i> 2000⁴⁶	101	3,8(6,9)	1,3(2,7)	9,1(18,2)	38(59)
Muller <i>et al.</i> 2000⁴⁴	101	0,5(0,2)	2(2)	18(10)	20(10)
Harbarth <i>et al.</i> 2001^{49*}	78	0,6(0-5,3)	3,5(0,4-6,7)	6,2(2,2-85)	21,3(1,2-654)
Castelli <i>et al.</i> 2004^{54*}	150	0,38(0,16-0,93)	3(1,48-15,3)	5,58(1,84-32,9)	13,1(6,1-42,2)

*Mediana(rango intercuartílico). n: tamaño muestral; PCT: procalcitonina; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

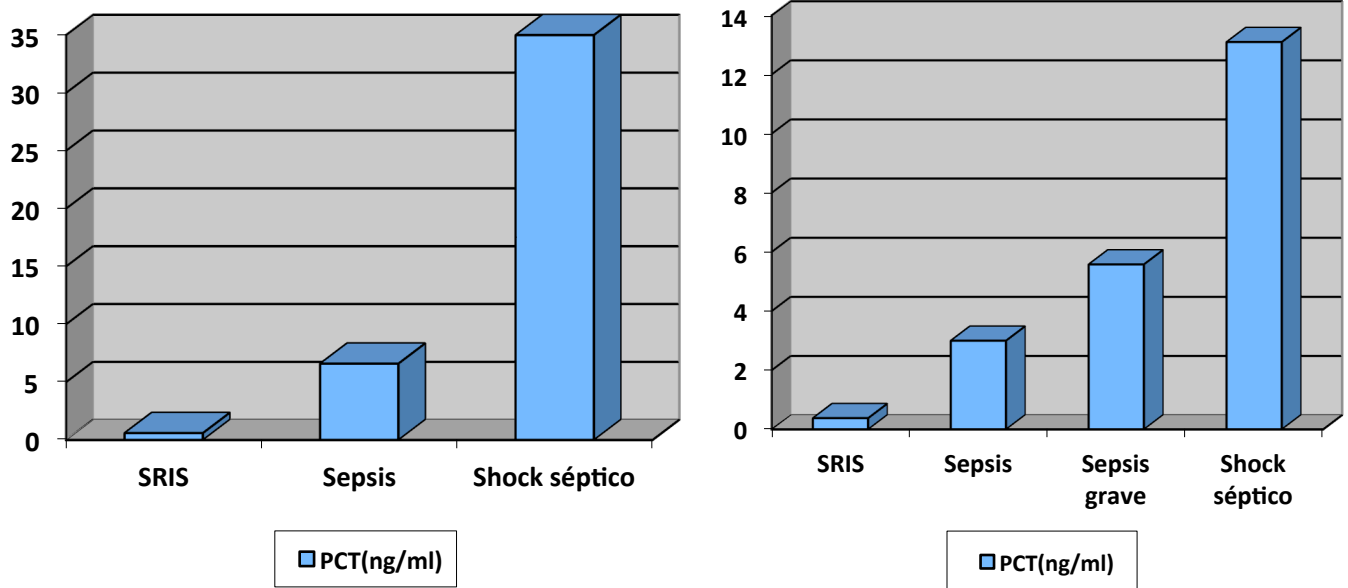


Figura 2. Diagnóstico diferencial de SRIS, sepsis y *shock séptico*. Al-Nawas et al.⁴⁰.

Figura 3. Niveles de PCT para SRIS, sepsis, sepsis grave y *shock séptico*. Castelli et al.⁵⁴.

Por lo tanto, si los niveles de la PCT aumentan, la probabilidad de sepsis, sepsis grave o *shock séptico* es mayor. Es fundamental prevenir precozmente esta progresión mediante el control del foco infeccioso, un tratamiento antibiótico adecuado y la optimización de la perfusión tisular⁷⁷.

2.4. PROCALCITONINA COMO GUÍA DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

2.4.1. Influencia del tratamiento antibiótico en la aparición de resistencias

La aparición de microorganismos multirresistentes es un problema creciente en los hospitales, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCIs). Dentro de ellos son de especial interés los bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* resistente a

meticilina, y en la última década, las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)⁷⁸.

La administración prolongada de antibioterapia puede ser un factor de riesgo para la colonización e infección por microorganismos resistentes^{79 80,81}. Neuhauser *et al.*⁸² demostraron que el aumento en la utilización de fluorquinolonas en EEUU durante los años 90 se relacionó de forma significativa con un aumento en la frecuencia de *P. aeruginosa* y bacilos gram negativos resistentes a ciprofloxacino entre los gérmenes aislados en las UCIs.

También se ha demostrado una clara correlación entre el consumo previo de carbapenemes y la aparición de *P. aeruginosa* resistente a imipenem⁸³, y de hecho la utilización previa de los mismos es el factor de riesgo más importante (OR 6,5; IC 95% 2,33-18,16; $p < 0,001$) de aparición de *E. coli* resistente a los mismos en pacientes hospitalizados⁸⁴. La menor duración del tratamiento antibiótico parece jugar un importante papel en la disminución de la resistencia antibiótica⁸⁵ y su efectividad ha sido demostrada en varios estudios⁸⁶⁻⁸⁸.

En pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) que recibieron tratamiento antibiótico apropiado durante una media de 13 días (7-14 días), se observó una mejoría significativa de todos los parámetros clínicos durante los seis primeros días de tratamiento antibiótico. A pesar del tratamiento adecuado, en la segunda semana de tratamiento surgió una nueva colonización del árbol traqueobronquial por *P. aeruginosa* y enterobacterias. Seis pacientes desarrollaron un nuevo episodio de neumonía, y cuatro de ellos fueron por *P. aeruginosa*⁸⁹. Estos hallazgos reflejan el hecho de que prolongar la duración del tratamiento antibiótico en

los pacientes con NAVM favorece la aparición de microorganismos multirresistentes en la vía aérea, sin obtener ningún beneficio aparente en el curso clínico de la enfermedad.

La duración óptima del tratamiento antibiótico en los pacientes con NAVM ha sido estudiada en un trabajo prospectivo, aleatorizado, y doble ciego, realizado en 51 UCIs en Francia⁸⁸. Los pacientes incluidos presentaban NAVM documentada por cultivos cuantitativos de muestras obtenidas mediante técnicas broncoscópicas y en los que el tratamiento antibiótico había comenzado en las primeras 24 h tras la obtención de la muestra. De los 401 pacientes aleatorizados en el estudio, 197 continuaron el tratamiento antibiótico durante ocho días y 204 durante quince días. No hubo diferencias de mortalidad entre los dos grupos, ni tampoco en la incidencia de recurrencia de infecciones. Sí hubo diferencias, como cabría esperar, en el número de días sin tratamiento antibiótico.

Además, en los pacientes en los que se mantuvo el tratamiento antibiótico durante 15 días y que desarrollaron nuevas infecciones pulmonares, éstas fueron producidas con más frecuencia por microorganismos multirresistentes (42,1% frente a 62,3%; $p=0,038$).

La duración del tratamiento antibiótico puede ser acortada significativamente tras la instauración de protocolos o guías clínicas. En el estudio realizado por Ibrahim *et al.*⁹⁰, se evaluaron de forma prospectiva 102 pacientes con NAVM, 50 antes y 52 después de la aplicación de una guía clínica. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la gravedad de los pacientes. Tras la instauración de la guía clínica, los pacientes tuvieron, de forma significativa, más posibilidades de recibir un

tratamiento empírico apropiado (94,2% frente a 48%, $p<0,001$), y además éste fue administrado durante menor tiempo (8,6 frente a 14,8 días, $p<0,001$). Asimismo hubo menos recurrencias de NAVM tras la aplicación de una guía clínica (7,7% frente a 24% antes de la instauración de la guía, $p=0,03$).

En pacientes con neumonía moderada-grave adquirida en la comunidad⁹¹ también se ha demostrado la eficacia de tratamientos antibióticos de corta duración. El tratamiento con levofloxacino durante cinco días fue al menos tan eficaz como un tratamiento durante diez días. En otro tipo de procesos infecciosos, como la pielonefritis y la meningitis, también se han comparado tratamientos de corta y larga duración^{92,93}. No se han evidenciado diferencias significativas en cuanto a la eficacia y seguridad en la utilización de tratamientos de corta duración.

La duración óptima del tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal (IIA) sigue siendo motivo de controversia por la ausencia de ensayos clínicos. En un estudio controlado realizado en peritonitis bacteriana espontánea⁹⁴ se compararon dos grupos de pacientes tratados durante cinco y diez días, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las tasas de curación bacteriológica, recidivas y mortalidad.

En la IIA secundaria se han utilizado básicamente dos tipos de parámetros como guía para limitar la duración del tratamiento antibiótico. El primero de ellos se basa en los hallazgos intraoperatorios durante la intervención inicial. En el estudio de Schein *et al.*⁹⁵, los pacientes con IIA localizada recibieron sólo dos días de tratamiento antibiótico, mientras que aquellos con peritonitis más extensa recibieron hasta cinco días de tratamiento. No se encontró un aumento de la tasa de fracasos en relación

con los datos históricos. Basoli *et al.*⁹⁶, en un estudio aleatorizado, demostraron que no había diferencias en la tasa de curación clínica cuando se comparaba el grupo al que se le trató tres días frente al que se trató cinco o más días.

El segundo parámetro utilizado es la evolución clínica como guía de la duración del tratamiento antibiótico. La normalización del recuento leucocitario, la apirexia y la recuperación de la función intestinal han sido los parámetros empleados para decidir la finalización del tratamiento antibiótico en la IIA. Esto se fundamenta en el hallazgo de diversos estudios observacionales que encuentran un bajo riesgo de fracaso terapéutico en pacientes afebriles y con recuento leucocitario normal en el momento de la retirada de los antibióticos^{97,98}. Además se ha demostrado que la retirada de los antibióticos en cuanto desaparecían los signos de infección era tan eficaz como la terapia antibiótica de duración predeterminada y se asocia a un menor uso total de antibióticos⁹⁹. Cuando el tratamiento se guía por indicadores clínicos y de laboratorio, la duración media del tratamiento es de cinco días en pacientes con peritonitis extensa^{100,101}. Algunas sociedades científicas han elaborado recientemente guías clínicas y recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la IIA complicada^{102,103} aconsejando tratamientos de corta duración.

2.4.2. La procalcitonina como guía del tratamiento

Existe una evidencia creciente de que un algoritmo basado en la PCT sería una estrategia útil para guiar el tratamiento antibiótico, consiguiendo disminuir la duración del mismo en diferentes procesos infecciosos. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados han demostrado una reducción en la duración del tratamiento

antibiótico. El resultado clínico o bien no se afectó ¹⁰⁴⁻¹¹⁰ o incluso mejoró, obteniéndose una reducción de los días de estancia en UCI^{111,112}.

En la tabla 6 se exponen los ensayos clínicos en los que uno de los objetivos era evidenciar una reducción en la duración del tratamiento antibiótico mediante la medición de la PCT. En la tabla 7 se presentan los trabajos realizados en pacientes con sospecha de infección de tracto respiratorio, en los que se utilizó un protocolo basado en la PCT para determinar si se iniciaba o no el tratamiento antibiótico. En la mayoría de ellos se consiguió demostrar una reducción en la tasa de prescripción antibiótica. En el estudio de Schuetz *et al.*¹⁰⁸, realizado en 1359 pacientes con sospecha de infección de tracto respiratorio inferior, se demostró tanto una reducción de la tasa de prescripción antibiótica de un 87,6 al 75,4 %, como una reducción en los días de antibioterapia cuando se utilizaba un algoritmo basado en la PCT. Además los efectos secundarios relacionados con la utilización de antibióticos fueron menos frecuentes en el grupo de la PCT (19,8% frente a 28,1; IC 95% -12,7 a -3,7%). También se ha valorado su utilidad en pacientes con NAVM¹⁰⁹. Se demostró que la utilización de un algoritmo basado en la PCT aumentaba el número de días sin antibióticos a los 28 días tras el comienzo de la NAVM (13 días frente a 9.5), y disminuía la duración del tratamiento antibiótico un 27% en el grupo PCT (p=0,038). Hohn *et al.*¹¹³ han demostrado que la introducción de un protocolo basado en la PCT en pacientes en situación crítica con sepsis grave o *shock* séptico reduce la duración del tratamiento antibiótico.

La PCT podría ser de utilidad para determinar la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes quirúrgicos. A diferencia de otros marcadores inflamatorios, los niveles de PCT aumentan mínimamente por el propio trauma

quirúrgico¹¹⁴, lo cual podría tener gran importancia en los pacientes con IIA. En dos ensayos clínicos controlados se incluyeron pacientes con IIA^{104,111}. En el estudio realizado por Hochreiter *et al.*¹¹¹, de los 110 pacientes incluidos, 59 presentaban peritonitis (29 en el grupo PCT y 30 en el grupo control). Bouadma *et al.*¹⁰⁴ realizaron un estudio con 621 pacientes ingresados en la UCI; 14 pacientes en el grupo de la PCT y 20 en el grupo control presentaron IIA. Si bien en los pacientes en los que se utilizó la PCT para guiar el tratamiento antibiótico la duración del mismo fue menor (6,1 días frente a 9,9, $p < 0,0001$), en el subgrupo con IIA esta diferencia no alcanzó significación estadística, posiblemente debido a que el número de pacientes era pequeño (8,1 días frente a 10,8, $p = 0,29$). Huang *et al.*¹¹⁵ compararon la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con peritonitis secundaria a los que se les aplicó un protocolo basado en la PCT con controles históricos, demostrando una reducción en la duración del tratamiento antibiótico con la implantación del protocolo (duración mediana de 3,4 días frente a 6,1)¹¹⁵.

Las revisiones sistemáticas existentes han concluido que el de un algoritmo basado en la utilización de la PCT reduce la utilización de antibióticos sin aumentar la morbilidad¹¹⁶⁻¹²³

Tabla 6. Estudios en los que se utilizó la PCT para guiar la duración del tratamiento antibiótico (días de tratamiento)

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>n</i>	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>p</i>
Nobre <i>et al.</i> 2008¹¹²	Sepsis grave-shock séptico	68	6,6	9,5	0,003
Hochreiter <i>et al.</i> 2009¹¹¹	Infección UCI quirúrgica	110	5,9	7,9	<0,001
Schuetz <i>et al.</i> 2009¹⁰⁸	ITRI	1359	5,7	8,7	
Stolz <i>et al.</i> 2009¹⁰⁹	NAVM	101	10	15	0,049
Schroeder <i>et al.</i> 2009¹⁰⁷	Sepsis grave UCI quirúrgica	27	6,6	8,3	<0,001
Kristoffersen <i>et al.</i> 2009¹¹⁰	ITRI	210	5,1	6,8	0,007
Bouadma <i>et al.</i> 2010¹⁰⁴	Infección UCI médica	621	6,1	9,9	<0,0001

n: tamaño muestral; UCI: unidad de cuidados intensivos; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; ITRI: infección de tracto respiratorio inferior; PCT: procalcitonina

Tabla 7. Estudios realizados en pacientes con sospecha de infección de tracto respiratorio inferior. Tasa de prescripción antibiótica (%)

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>P</i>
Christ-Crain <i>et al.</i> 2004¹²⁴	243	44,4	83,2	<0,0001
Christ-Crain <i>et al.</i> 2006¹⁰⁶	302	84,8	98,79	<0,0001
Stolz <i>et al.</i> 2007¹²⁵	208	40,2	71,7	<0,0001
Briel <i>et al.</i> 2008¹⁰⁵	458	25	96,9	<0,05
Kristoffersen <i>et al.</i> 2009¹¹⁰	210	85,4	79,4	0,25
Burkhardt <i>et al.</i> 2010¹²⁶	550	21,5	36,7	0,0005
Long <i>et al.</i> 2011¹²⁷	162	84,4	97,5	0,004

n: tamaño muestral; PCT: procalcitonina

2.5. LA PCT COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA SEPSIS

Los niveles elevados de PCT han sido asociados con tasas aumentadas de mortalidad ^{128,129} (tabla 8). La administración de PCT a animales sépticos aumenta su riesgo de mortalidad²⁹. En el trabajo de Giamarellos-Bourboulis *et al.*¹²⁸ la mortalidad en pacientes sépticos fue del 25,6% si la PCT era menor o igual a 0,85 ng/ml, pero resultaba del 45,3% si era mayor de esa cifra (OR de mortalidad: 2,4; IC 95%:1,385-4,171;p=0,002).

En el artículo de Meng *et al.*¹²⁹ una concentración mayor de 10 ng/ml al ingreso en la UCI estuvo relacionado de forma independiente con la mortalidad. Clec'h *et al.*⁵⁸

presentaron conclusiones similares, encontrándose un punto de corte de 6 ng/ml en pacientes en *shock* séptico. En otro estudio se incluyeron 54 pacientes ingresados en una UCI médica, en los que niveles superiores a 7 ng/ml fueron predictores de mortalidad (HR 2,2; $p=0,02$)¹³⁰. En el paciente séptico, un aumento concomitante de los niveles de lactato y de la PCT predijo un aumento de la mortalidad a los 28 días¹³¹.

En un grupo de 116 pacientes ingresados en la UCI con necesidad de ventilación mecánica por reagudización de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se observó que los niveles de PCT eran un predictor independiente de mortalidad¹³².

Los niveles de PCT al ingreso hospitalario predicen la gravedad y el pronóstico de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con la misma exactitud que la puntuación CRB65 (puntuación de gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad)^{133,134}. También el trabajo de Boussekey *et al.* demostró que la PCT era un predictor independiente de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad¹³⁵. Stolz *et al.*¹³⁶ no consiguieron demostrar una relación con la mortalidad hospitalaria aunque sí con el reingreso en UCI, en 167 pacientes con exacerbación aguda de su EPOC.

El estudio con mayor número de pacientes es el de Reith *et al.*¹³⁷ que incluyó 246 pacientes con sepsis intra-abdominal, en el que los valores medianos de PCT a los días 1, 4 y 10 tras la cirugía se relacionaron con la mortalidad (4,9 ng/ml en supervivientes frente a 13,8 ng/ml en no supervivientes al día 1; 4,8 ng/ml frente a 13 ng/ml al día 4; 0,4 ng/ml frente a 13,25 ng/ml al día 10; $p<0,01$).

Las tendencias en la concentración en el tiempo son de mayor valor que las mediciones aisladas. Karlsson *et al.*¹³⁸ demostraron que aunque las concentraciones de

PCT no estaban relacionadas con la mortalidad hospitalaria, ésta fue más baja en aquellos pacientes en que la concentración disminuía más del 50% en 72h frente a los que no (12,2 % frente a 29,8 %; $p=0,007$). En el trabajo de Claeys *et al.*¹³⁹, realizado en 53 pacientes con *shock* séptico, no había diferencias en el valor absoluto, pero en los supervivientes la PCT disminuyó en mayor cuantía a las 48 h respecto a la basal que en los no supervivientes (80% frente a 41%, $p<0,05$). Otros autores no consiguieron demostrar una correlación entre la PCT y la mortalidad^{45,140-143}.

Dos artículos originales apoyan el valor pronóstico de la PCT en la infección intraabdominal^{144,145}. El estudio de Rau *et al.*¹⁴⁴ se realizó en 82 pacientes con peritonitis secundaria, encontrándose que el valor de la PCT podía predecir el desarrollo de síndrome de fracaso multiorgánico¹⁴⁴. En el estudio de Schroder *et al.*¹⁴⁵, realizado en una muestra pequeña de 24 pacientes con *shock* séptico en una UCI quirúrgica, se encontraron unos mayores niveles de PCT en los no supervivientes.

Tabla 8. Estudios que valoran la utilidad pronóstica de la PCT

Estudio	Pacientes	n	Conclusiones
Schroder et al. 1999¹⁴⁵	Pacientes quirúrgicos con <i>shock</i> séptico	24	PCT y IL-6 mayores en no supervivientes. PCR y TNF sin diferencias
Reith et al. 2000¹³⁷	Sepsis intraabdominal	246	PCT al día 1,4 y 10 mayor en no supervivientes
Claeys et al. 2002¹³⁹	<i>Shock</i> séptico	53	Valores de PCR y PCT no predicen pronóstico. Disminución de PCT y PCR mayor en supervivientes (80% frente a 41% a las 48h; 100% frente a 64% a las 120h respectivamente)
Boussekey et al. 2005¹³⁵	NAC en UCI médica	110	PCT más alta en no supervivientes (5,6 frente a 1,5 ng/ml, p<0,0001)
Heper et al. 2006¹⁴¹	Sepsis	39	PCR y PCT no relacionadas con el pronóstico. IL-10 y TNF- α relacionadas con la mortalidad
Dahaba et al. 2006¹⁴⁰	Sepsis UCI quirúrgica	69	SOFA al día 3 mejor capacidad pronóstica que PCT. PCR no relacionada con la mortalidad
Rau et al. 2007¹⁴⁴	Peritonitis secundaria	82	PCT >10 ng/ml predice SDMO. PCT >1 ng/ml tras 1 semana predice mortalidad mejor que PCR
Stolz et al. 2007¹³⁶	EPOC reagudizado	167	PCT y PCR no relacionadas con mortalidad hospitalaria
Kruger et al. 2008¹³³	NAC	1671	PCT al ingreso predice mortalidad de forma similar a CRB-65 y mejor que PCR
Phua et al. 2008¹³¹	<i>Shock</i> séptico	72	Aumento concomitante de lactato y PCT entre día 1 y 2 tiene alta utilidad pronóstica

Estudio	Pacientes	n	Conclusiones
Meng <i>et al.</i> 2009¹²⁹	UCI	86	PCT > 10 ng/ml al ingreso relacionada con la mortalidad.
Rammaert <i>et al.</i> 2009¹³²	EPOC reagudizado en UCI	116	PCT al ingreso relacionada con la mortalidad
Karlsson <i>et al.</i> 2010¹³⁸	Sepsis grave/ <i>shock</i> séptico	155	Descenso PCT >50% a las 72h asociado a menor mortalidad (12,2% frente a 29,8%; p=0,007)
Sudhir <i>et al.</i> 2011¹⁴²	Sepsis	100	Niveles de PCT no relacionados con la mortalidad
Giamarellos-Bourboulis <i>et al.</i> 2011¹²⁸	Sepsis en UCI	234	Mortalidad 25,6% si PCT≤0,85ng/ml y 45,3% si >0,85; p=0,002
Choi <i>et al.</i> 2011¹⁴³	Sepsis grave/ <i>Shock</i> séptico	82	Niveles PCT sin diferencias en supervivientes y no supervivientes (p=0,293)
Jain <i>et al.</i> 2014¹³⁰	Sepsis UCI médica	54	PCT >7 ng/ml al ingreso predice mortalidad (OR 2,6. IC1,1-6,3)

n: tamaño muestral; PCT: procalcitonina; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; PCR: proteína C Reactiva; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCI: unidad de cuidados intensivos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

3. PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva (PCR) fue descrita por primera vez en los años 30¹⁴⁶. Está constituida por 5 subunidades polipeptídicas idénticas, cada una compuesta por 206 aminoácidos. Estas subunidades están asociadas de forma no covalente en una configuración anular con simetría cíclica pentamérica. El lugar de unión está formado por subunidades con dos iones calcio, localizados en la cara cóncava de la proteína. Es un biomarcador bien establecido de infección e inflamación¹⁴⁷. Su papel como reactante de fase aguda no está claro. Puede unirse a los componentes de fosfolípidos de los microorganismos y de las células dañadas, facilitando su retirada por los macrófagos.

Es sintetizada por el hígado en respuesta a la estimulación por la IL-6. Mientras que las citoquinas proinflamatorias aumentan sus niveles una hora tras el inicio de la infección bacteriana, y la PCT tras 5 horas, su síntesis comienza de 6 a 8 horas después y las concentraciones máximas se alcanzan entre 36 y 50 horas tras el comienzo de la infección. Su vida media es de 19 horas y es metabolizada por el hígado¹⁴⁸. La síntesis extrahepática tiene muy poca influencia en las concentraciones séricas, aunque se ha descrito síntesis de PCR en las neuronas, placas de aterosclerosis, linfocitos y adipocitos¹⁴⁹⁻¹⁵². Sus funciones y su utilidad como biomarcador en la infección y la sepsis han sido ampliamente estudiadas.

3.1. FUNCIONES BIOLÓGICAS

Las funciones biológicas de la PCR son en gran parte desconocidas.

1. Activación de la vía del complemento. El papel principal de la PCR tras su unión a los ligandos es la activación de la cascada del complemento. Se une a membranas celulares dañadas, células apoptóticas y fragmentos de microorganismos. Una vez unida, la PCR es reconocida por la proteína C1q y activa la cascada clásica del complemento, uniéndose a C3 y al complejo de ataque de membrana (C5-C9). La vía alternativa también puede ser activada¹⁵³.

2. Efecto antiinflamatorio. *In vitro*, inhibe la activación de los neutrófilos, la adherencia y su movilidad hacia los tejidos¹⁵⁴. También puede reducir la producción de citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión¹⁵⁵. Disminuye a su vez la agregación plaquetaria inhibiendo el factor activador plaquetario (PAF)¹⁵⁶.

3. Efectos proinflamatorios. En el estudio de Wang *et al.*¹⁵⁷, se demostró que cuando la PCR recombinante es incubada con células endoteliales de la aorta, se expresan proteínas proinflamatorias, como IL-8, fibronectina y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1).

4. Efecto procoagulante y aumento de la fibrinólisis. La PCR es un mediador protrombótico al aumentar la liberación de factor tisular de los monocitos, células endoteliales y células de músculo esquelético¹⁵⁸. Wang *et al.* demostraron que la PCR favorecía la fibrinólisis al incrementar la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno. Este hallazgo se ha confirmado en voluntarios sanos¹⁵⁹. En el

paciente en situación crítica, Boudjeltia *et al.*¹⁶⁰ observaron una importante correlación entre las concentraciones de PCR al ingreso y la fibrinólisis.

3.2. UTILIDAD EN LA SEPSIS

La PCR ha sido utilizada durante décadas para el diagnóstico de inflamación o sepsis, especialmente en la población pediátrica¹⁶¹ y más recientemente como marcador de la inflamación asociada a la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular¹⁶². Diversos autores han demostrado niveles elevados de PCR en pacientes con sepsis¹⁶³⁻¹⁶⁵. Sin embargo, como proteína de fase aguda, aumenta en situaciones asociadas con la inflamación¹⁶⁶. Por tanto, es un marcador no específico de la sepsis, pero es barato y está ampliamente disponible. Pova *et al.*¹⁶³ demostraron en 112 pacientes ingresados en la UCI que una concentración sérica de PCR mayor de 8,7 mg/dl tenía una sensibilidad del 93,4% y una especificidad del 86,1% para el diagnóstico de infección. La combinación con una temperatura mayor de 38,2°C aumentaba la especificidad hasta el 100%.

En el estudio de Ugarte *et al.*⁴³ que incluyó 180 pacientes críticos se observó que la mediana de PCR era mayor en los pacientes con infección (12,1 frente a 5,6 mg/dl). Con un punto de corte de 7,9 mg/dl se alcanzaba una sensibilidad del 71,8 y una especificidad del 66,6 % para el diagnóstico.

En el trabajo de Reny *et al.*¹⁶⁷, realizado en pacientes críticos, se observaron niveles más altos de PCR en los pacientes con infección confirmada (191 frente a 83 mg/dl, $p < 0,0001$).

El grupo de Castelli encontró que el mejor punto de corte para el diagnóstico de sepsis en un grupo de 255 pacientes era 12,8 mg/dl¹⁶⁸. En cambio, Silvestre *et al.*¹⁶⁹, en un estudio que incluyó 158 pacientes sépticos, no encontraron diferencias en las concentraciones de PCR al ingreso entre supervivientes y no supervivientes, y la PCR no fue un buen predictor para el diagnóstico de infección.

Los cambios en las concentraciones a lo largo del tiempo son más útiles que los valores aislados¹⁷⁰⁻¹⁷². Pova *et al.*¹⁷⁰ demostraron que una variación diaria mayor a 4.1 mg/dl predecía la infección nosocomial con una sensibilidad de un 92,1 % y una especificidad del 71,4 %. Si se combinaba con una concentración mayor a 8,7 mg/dl, la especificidad aumentaba al 82,1 %.

Sin embargo, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección bacteriana es menor que las de la PCT^{38,173-176}. El metaanálisis de Uzzan *et al.*³⁹, que quería comparar la utilidad de la PCT y la PCR para el diagnóstico de sepsis, concluyó que la OR global para la PCT era significativamente más alta que para la PCR (14,69 frente a 5,43; $p < 0,05$). Yu *et al.*¹⁷⁷ seleccionaron 9 estudios que comparaban la PCT y la PCR en la sepsis tardía neonatal, no encontrándose diferencias significativas. Un metaanálisis del 2011 que los comparaba en el paciente quemado no encontró diferencias¹⁷⁸. En la tabla 9 se resumen los principales estudios que evalúan la utilidad de la PCR como biomarcador diagnóstico en el paciente crítico.

Además, como factor pronóstico, un aumento en los niveles a las 48 h se asoció a una mortalidad del 60.9% en pacientes con concentraciones >10 mg/dl al ingreso en la UCI, mientras que un descenso en las concentraciones se relacionó con una mortalidad del 15,4% (RR 0,25; IC 95%: 0,07-0,97; $p < 0,05$)¹⁷¹. En este mismo estudio

una concentración mayor de 10 mg/dl se asoció a infección probada en el 73% de los casos. Confirmando la importancia de la evolución en el tiempo de las concentraciones de PCR, más que un único valor al ingreso, Póvoa observó que tras dos días de tratamiento antibiótico la concentración de PCR en los supervivientes era significativamente más baja ($p < 0,001$) que en los no supervivientes. La evolución de la concentración en la PCR estuvo asociada a la mortalidad en la UCI (OR=1,03; IC 95% 1,02-1,04, $p < 0,001$)¹⁷². En otro estudio del mismo grupo realizado en pacientes con bacteriemia se demostró igualmente una relación entre la variación de la PCR y la mortalidad¹⁷⁹. En el metanálisis de Zhang *et al.*¹⁸⁰ se corroboran estos datos, demostrando que la variación en la PCR podría estar asociada con la mortalidad tras 48 h del inicio del proceso infeccioso.

Coelho *et al.*¹⁸¹, en 191 pacientes con NAC (neumonía adquirida en la comunidad) con ingreso en UCI, hallaron que aunque las concentraciones al ingreso no eran diferentes entre supervivientes y no supervivientes, la concentración disminuía más tras 7 días de ingreso en los supervivientes. En la publicación de Hillas *et al.*¹⁸², realizada en pacientes con NAVM, no se observó una diferencia en los niveles de PCR al ingreso entre supervivientes y no supervivientes, aunque el aumento entre el día 1 y el 7 predecía el desarrollo de *shock* séptico. También en NAVM, se encontró que un descenso de la PCR entre el ingreso y el día 4 se relacionaba con un buen pronóstico¹⁸³.

En cambio, en el estudio de Bajwa *et al.*¹⁸⁴, realizado en pacientes críticos con SDRA (Síndrome de distrés respiratorio agudo), se observaron niveles más bajos de PCR en los pacientes no supervivientes. Los autores proponen como explicación el papel protector de la PCR, inhibiendo la quimiotaxis de los neutrófilos. En la tabla 10 se

resumen los principales trabajos que estudian la utilidad de la PCR como biomarcador pronóstico.

Se ha sugerido que también podrían emplearse los niveles de PCR para guiar el tratamiento antibiótico. Schmit *et al.*¹⁸⁵ demostraron que un aumento en los niveles de PCR de al menos 2.2 mg/dl en las primeras 48 h estaba asociado con un tratamiento antibiótico inefectivo con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 67%. De forma similar, en pacientes con NAVM, los niveles de PCR sérica fueron significativamente más bajos en pacientes con tratamiento antibiótico apropiado frente a aquellos con tratamiento inapropiado a las 96 h ($10,3 \pm 10$ mg/dl frente a $19,2 \pm 14$ mg/dl; $p < 0,05$)¹⁸⁶. Bruns *et al.*¹⁸⁷, en pacientes con NAC, hallaron que un descenso menor al 60% en los niveles de PCR en los primeros tres días tras el ingreso (OR 6,98; IC 95 %: 1,56-31,33) estuvo asociado con un tratamiento antibiótico empírico inadecuado. Sin embargo su utilidad para guiar el tratamiento antibiótico no ha sido evaluada prospectivamente.

Tabla 9. PCR como biomarcador diagnóstico en el paciente crítico

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>n</i>	<i>Conclusiones</i>
Ugarte <i>et al.</i> 1999⁴³	UCI médica	180	Punto de corte de 7,9 mg/dl para diagnóstico de infección
Reny <i>et al.</i> 2002¹⁶⁷	UCI médica	74	PCR mayor en infectados (191±123 vs. 83±91 mg/dl, p<0,0001)
Lobo <i>et al.</i> 2003¹⁷¹	Estancia en UCI mayor a 2 días	303	PCR al ingreso relacionado con riesgo de infección (>10 mg/dl)
Povoa <i>et al.</i> 2005¹⁸⁸	Pacientes con NAVM	48	PCR más alta si infección (>8,7 mg/dl sensibilidad y especificidad del 93,4 y 86,1%)
Povoa <i>et al.</i> 2006¹⁷⁰	UCI ingreso mayor a 3 días		Variación de 4,1 mg/dl es indicativo de infección
Castelli <i>et al.</i> 2006¹⁶⁸	UCI médicoquirúrgica	255	Corte de 12,8 mg/dl para diagnóstico de infección
Su <i>et al.</i> 2012¹⁸⁹	Pacientes con fiebre	144	Niveles más elevados en pacientes con sepsis (p<0,05)

UCI: unidad de cuidados intensivos; n: tamaño muestral; PCR: proteína C reactiva; vs: frente a; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica

Tabla 10 . PCR como biomarcador pronóstico en pacientes críticos

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>n</i>	<i>Conclusiones</i>
Reny <i>et al.</i> 2002¹⁶⁷	UCI médica	74	Evolución de PCR entre ingreso y día 4 relacionado con mortalidad
Lobo <i>et al.</i> 2003¹⁷¹	Estancia en UCI mayor a dos días	303	Aumento de PCR relacionado con mortalidad del 60,9% (RR 0,25, IC95% 0,07-0,97; p<0,05)
Povoa <i>et al.</i> 2005¹⁷⁹	Pacientes con bacteriemia	44	Cambios en PCR relacionados con pronóstico a partir de día 4
Povoa <i>et al.</i> 2005¹⁸⁸	Pacientes con NAVM	47	Al día 4, PCR 60% del valor inicial marcador de mal pronóstico
Fraunberger <i>et al.</i> 2006¹⁷⁶	UCI médica	38	No diferencias entre supervivientes y no supervivientes
Seligman <i>et al.</i> 2006¹⁸³	Pacientes con NAVM	75	Disminución en PCR al día 4 relacionado con buen pronóstico. No diferencias en niveles al ingreso
Coelho <i>et al.</i> 2007¹⁹⁰	Pacientes con NAC	53	Al día 3 nivel del 50% del valor inicial relacionado con mal pronóstico
Bajwa <i>et al.</i> 2009¹⁸⁴	Pacientes con SDRA	177	Concentraciones más bajas en no supervivientes (135,5 mg/dl frente a 176,5 mg/dl)
Silvestre <i>et al.</i> 2009¹⁶⁹	Pacientes sépticos	158	PCR al ingreso no relacionado con el pronóstico ni con el diagnóstico de infección
Hillas <i>et al.</i> 2010¹⁸²	Pacientes con NAVM	45	<ul style="list-style-type: none"> • PCR al diagnóstico no relacionado con la mortalidad. • Aumento entre días 1 y 7 relacionado con riesgo de <i>shock</i> séptico
Povoa <i>et al.</i> 2011¹⁷²	Sepsis comunitaria	891	<ul style="list-style-type: none"> • PCR al ingreso no relacionado con la mortalidad • No disminución al día 3 relacionado con mal pronóstico
Coelho <i>et al.</i> 2012¹⁸¹	Pacientes con NAC	191	<ul style="list-style-type: none"> • PCR al ingreso no relacionado con la mortalidad • Ratio PCR día 7/día 1 más bajo en supervivientes

n: tamaño muestral; PCR: proteína C reactiva; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

4. LACTATO

Se trata del biomarcador más ampliamente utilizado como indicador de disfunción orgánica.

La glucosa es metabolizada a piruvato por vía anaerobia, que es oxidado en la mitocondria. En ausencia de un adecuado aporte de oxígeno el metabolismo mitocondrial está comprometido. En esta situación las células producen lactato a partir del piruvato para regenerar el cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), necesario para continuar la glicolisis anaerobia¹⁹¹.

Aparte de ésta, existen otras explicaciones para la elevación del lactato en la sepsis. El lactato es producido de forma constante por los hematíes (que carecen de mitocondria) y por otros tejidos con alta glicolisis, aun sin hipoperfusión tisular. El hígado se encarga de transformar gran cantidad de este lactato en glucosa y oxidar el resto. Por lo tanto la disfunción hepática asociada a la sepsis puede resultar en un aclaramiento disminuido de lactato¹⁹².

La inflamación sistémica induce también un aumento de la glicolisis anaerobia, porque el aumento del metabolismo de la glucosa en el tejido dañado excede la capacidad oxidativa de la mitocondria. Además, en la sepsis, se produce una disfunción mitocondrial debido a mecanismos desconocidos¹⁹³. Otros factores pueden contribuir a la hiperlactacidemia, lo que se puso de manifiesto en un estudio comparativo de pacientes con *shock* séptico con y sin elevación de lactato¹⁹⁴.

En un estudio retrospectivo de 830 pacientes ingresados en urgencias con sepsis grave se encontró una asociación entre los niveles del lactato y la mortalidad. Incluso unos niveles intermedios de lactato (2-4 mmol/l) en pacientes hemodinámicamente estables se relacionaron de forma independiente con la mortalidad a los 28 días (OR 2,5; $p=0,024$), respecto a los pacientes con niveles normales (<2 mmol/l)¹⁹⁵. Otro estudio retrospectivo demostró que incluso pacientes con *shock* séptico con cifras de lactato en el rango “normal-alto” (1,5-2,3 mmol/l) tenían una mortalidad similar a los pacientes con niveles intermedios (2,3-4 mmol/l)¹⁹⁶. Niveles altos de lactato se relacionaron también con la mortalidad en pacientes mayores de 65 años con y sin infección¹⁹⁷. En el estudio de Phua *et al.*¹³¹, el aumento concomitante de los niveles de lactato y PCT entre el día 1 y 2 de ingreso en la UCI por *shock* séptico fue mejor predictor de mortalidad a los 28 días que el resto de los biomarcadores o las escalas clínicas de gravedad.

El aclaramiento de lactato en las primeras horas ha resultado ser un predictor útil de mortalidad en los pacientes con sepsis grave^{198,199}. Sin embargo, existe controversia acerca de la utilización de medidas seriadas de lactato para guiar la reanimación respecto a otras medidas convencionales, como la saturación venosa central. En un ensayo clínico multicéntrico que incluyó 300 pacientes con *shock* séptico, no se consiguió demostrar una diferencia de mortalidad cuando se intentaban normalizar las cifras de lactato, respecto a cuando el objetivo era la normalización de la saturación venosa central²⁰⁰.

5. OTROS BIOMARCADORES

El TNF, la IL-1 β y la IL-6 son las citoquinas que producen la respuesta inicial del sistema inmune a la infección o a la lesión. El TNF y la IL-1 β activan a las células endoteliales, atrayendo a los polimorfonucleares circulantes. La IL-6 aumenta la producción hepática de reactantes de fase aguda, incluyendo la PCR, y estimula la producción celular en la médula ósea. Fundamentalmente el TNF pero también la IL-1 β están aumentados en la sepsis por gram-negativos²⁰¹. De las tres citoquinas proinflamatorias, la IL-6 es la más fácilmente medible en plasma. El problema de las tres es su falta de especificidad para la sepsis, y su mayor utilidad es como biomarcadores pronósticos, no diagnósticos.

Varios estudios han demostrado que los niveles elevados de IL-6 en la sepsis se asocian a un aumento en la mortalidad^{202,203}. En un modelo murino de sepsis por peritonitis (ligadura cecal y punción) la IL-6 no sólo predice la supervivencia, sino que identifica a los ratones de alto riesgo que se podrían beneficiar de un tratamiento intensivo²⁰⁴. En el estudio de Harbarth *et al.*⁴⁹, realizado en pacientes críticos, en el que se analizaron las concentraciones de PCT, IL-6 e IL-8, se demostró que la PCT era un mejor indicador diagnóstico de sepsis que los otros dos, aunque el parámetro más discriminativo para predecir la muerte relacionada con la sepsis fue la IL-6⁴⁹.

Otro grupo de citoquinas proinflamatorias son las quimiotácticas, de las cuales una de las más estudiadas es la IL-8. Sus niveles están aumentados en pacientes con sepsis⁴⁹.

En algunos estudios se han medido múltiples citoquinas simultáneamente. En el trabajo de Bozza *et al.*²⁰⁵ se evaluó el valor pronóstico de 17 citoquinas en 60

pacientes con sepsis grave [IL-1 β , -2,-4,-5,-6,-7,-8,-10,-12,-13,-17, IFN- γ , factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos, proteína quimio-atrayente de monocitos-1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos-1 (MIP-1) y TNF- α]. La IL-1 β , -4,-6,-8, MCP-1 y G-CSF predijeron muy adecuadamente la mortalidad precoz, mientras que la IL-8 y la MCP-1 estaban asociadas a la mortalidad a los 28 días. Sólo la MCP-1 estaba independientemente asociada al pronóstico en el análisis multivariante (OR para mortalidad hospitalaria: 1,41; IC 95%: 1,02-1,93; p=0,036). Mera *et al.*²⁰⁶ midieron también 17 citoquinas y concluyeron que los niveles iniciales de IL-8 eran los mejores predictores de mortalidad.

Un nuevo biomarcador es la pro-adrenomedulina medioregional (MR-proADM). La adrenomedulina, que ha sido detectada en varios tejidos, tiene actividad bactericida, inmunomoduladora, y reguladora del complemento²⁰⁷. La MR-proADM, el fragmento más estable de la adrenomedulina ha sido identificada en pacientes con *shock séptico*²⁰⁸⁻²¹⁰. Debiene *et al.*²¹¹ han demostrado una superioridad de la MR-proADM y la PCT frente a la PCR para el diagnóstico de bacteriemia en pacientes críticos con cáncer y fiebre (ABC 0,7; IC 95% 0,59-0,82 para MR-proADM y 0,71; IC 95% 0,60-0,83 para PCT). El uso combinado de la PCT y la MR-ProADM podría mejorar el diagnóstico precoz de la sepsis²¹². En otro trabajo la MR-ProADM ha resultado ser un buen predictor de mortalidad a los 30 días en pacientes con infección de tracto urinario febril (ABC 0,83; IC 95%: 0,71-0,94)²¹³. Encontramos resultados similares en otros trabajos^{209,214,215}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

- La utilización de un protocolo basado en el valor de la procalcitonina sérica para la suspensión del tratamiento antibiótico reduce la duración del mismo en pacientes críticos postquirúrgicos con infección intraabdominal complicada, sin aumentar las complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria ni la mortalidad.
- Los valores séricos de los biomarcadores procalcitonina, lactato y proteína C reactiva son útiles como predictores de mortalidad en pacientes críticos postquirúrgicos con infección intraabdominal complicada.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Evaluar la utilidad y seguridad de una estrategia basada en la concentración de procalcitonina en suero para reducir la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con infección intraabdominal complicada ingresados en las Unidades de Cuidados Críticos.
- Evaluar el valor como biomarcadores pronósticos de la procalcitonina, lactato y proteína C reactiva, comparándolos entre ellos y con las escalas clínicas de gravedad utilizadas en la práctica clínica habitual en el paciente crítico.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar el porcentaje de microorganismos multirresistentes (MR) como colonizantes o patógenos en los pacientes con infección intraabdominal.
- Evaluar la aparición de un nuevo episodio infeccioso.
- Evaluar la estancia en la Unidad de Cuidados Críticos y la estancia hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, de cohortes retrospectivo y multicéntrico. Se realizó en cuatro hospitales universitarios españoles: el Hospital Universitario La Paz de Madrid, el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y el Hospital del Mar de Barcelona.

Los pacientes con diagnóstico de IIA complicada, sometidos a cirugía de control de foco que ingresaron en el postoperatorio inmediato en las UCC Quirúrgicas, fueron analizados para valorar su inclusión en el estudio, según los criterios expuestos a continuación. Entendemos por IIA complicada aquella infección abdominal que traspasa la serosa o fascia del tejido donde se origina, produciendo abscesos o peritonitis.

No se obtuvo consentimiento informado debido a la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio. Se obtuvo la aprobación del comité de ética del Hospital Universitario La Paz (Comité de ética nº HULP 3529).

La infección se considera nosocomial cuando se produce en cualquier momento a partir de las primeras 48 h de ingreso hospitalario, y hasta 30 días después del alta hospitalaria en el postoperatorio inmediato²¹⁶.

En nuestras unidades el tipo de antibioterapia y su duración dependen del médico responsable de cada paciente. Por protocolo, los niveles séricos de PCT (*Thermo Fisher Scientific* S.A. Madrid), PCR y lactato son solicitados al ingreso y diariamente en nuestros pacientes, siendo el último responsable el médico encargado

del paciente.

1.1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En Junio de 2012 en las UCC Quirúrgicas de estos cuatro centros se ha implantado un protocolo según el cual la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con IIA complicada depende de la concentración de PCT sérica.

Según este protocolo se aconseja la suspensión de antibioterapia cuando se ha producido un descenso mayor o igual al 80% de la concentración máxima de PCT (medida en los primeros días del postoperatorio) o la concentración disminuye por debajo de 0,5 ng/ml.

Este mismo algoritmo es el empleado por Bouadma *et al.*¹⁰⁴ en 630 pacientes críticos con sospecha de infección bacteriana y con tratamiento antibiótico. El algoritmo se presenta en la figura 4.

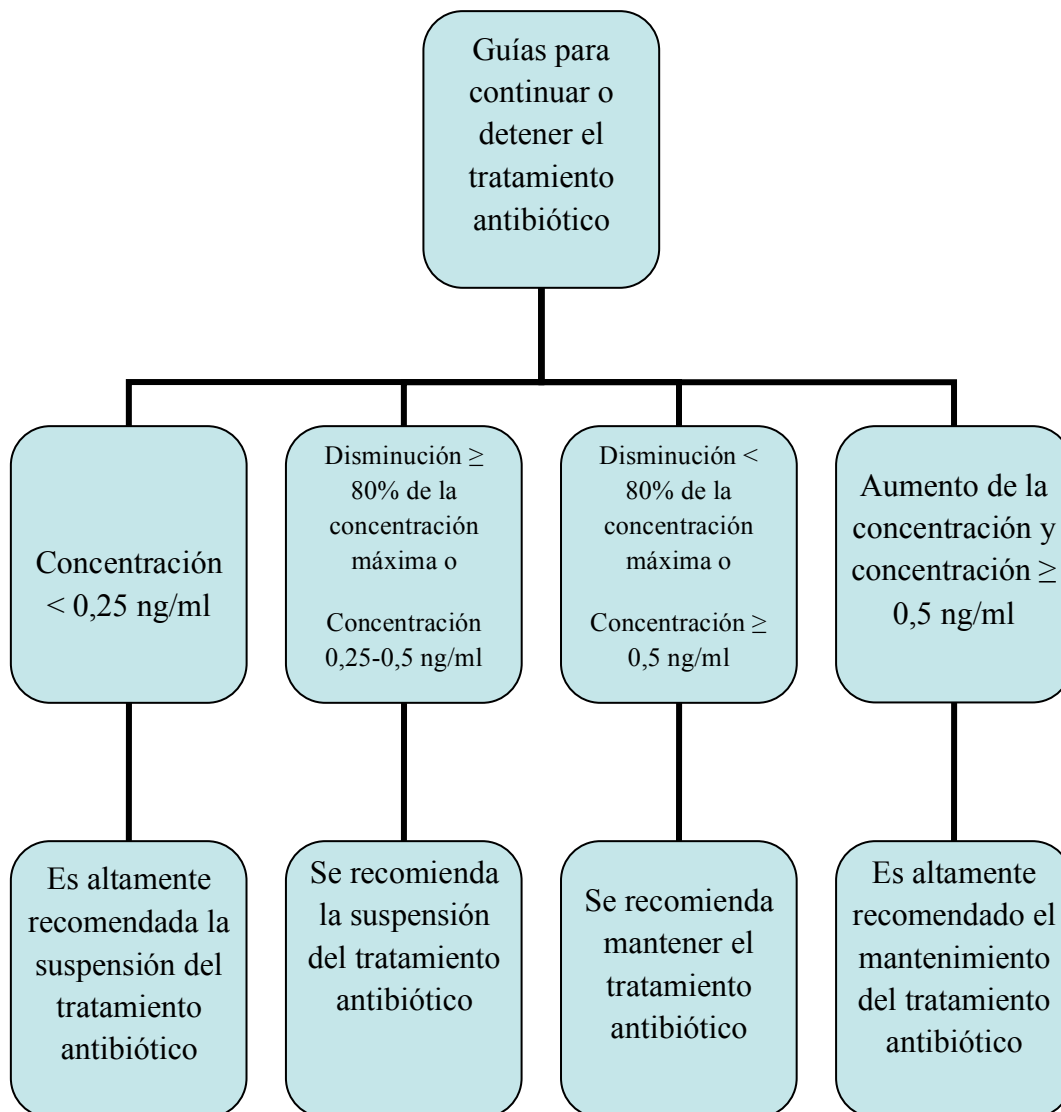


Figura 4. Utilización de la concentración de PCT para determinar la duración del tratamiento antibiótico¹⁰⁴

Uno de los objetivos principales del estudio era la valoración de la utilidad y seguridad de una estrategia basada en la PCT para determinar la duración del tratamiento antibiótico. En los pacientes con IIA complicada ingresados en nuestras unidades los antibióticos utilizados y la duración del tratamiento dependen del médico responsable de cada paciente. Algunos médicos, según su práctica clínica habitual,

siguen este protocolo basado en la PCT sérica, solicitando para ello niveles de la PCT diariamente, hasta, por lo menos, el día siguiente a la suspensión del tratamiento antibiótico. Otros no utilizan este protocolo, y se basan en las guías clínicas publicadas acerca de la duración del tratamiento antibiótico en la IIA complicada, aunque en última instancia la decisión depende del responsable. La guía clínica más utilizada en estas unidades es la publicada en el año 2010 por Solomkin *et al.*¹⁰², que es la establecida por la *Surgical Infection Society of America* y la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) (tabla 9). Según estas recomendaciones la antibioterapia debe continuar hasta la resolución de los signos de infección, incluyendo la normalización de la temperatura y de la cifra leucocitaria y una correcta función gastrointestinal.

Se revisaron las historias clínicas y los pacientes fueron divididos en dos grupos una vez incluidos: pacientes en los que el tratamiento antibiótico se finalizó debido al valor de la PCT (grupo guiado por la PCT) y pacientes en los que no se suspendió el tratamiento antibiótico según el valor de la PCT (grupo control).

Tabla 11. Recomendaciones de duración de tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal complicada. *Surgical Infection Society of America, Infectious Disease Society of America, 2010*¹⁰².

<i>Infecciones intraabdominales complicadas</i>	<i>Duración de la terapia</i>
Infección intra-abdominal establecida cuando se consigue control del foco (B-III)	4 - 7 días
Infección intra-abdominal establecida cuando no se consigue control del foco (B-III)	> 7 días
Perforaciones gástricas y de yeyuno proximal, en la ausencia de terapia antiácida o malignidad y cuando se consigue control de foco adecuado en menos de 24h(B-II)	24h
Heridas intestinales por traumatismo penetrante, cerrado o iatrogénico que son reparadas en menos de 12h y cualquier otra contaminación intraoperatoria con contenido entérico. (A-I)	< 24h
Apendicitis aguda sin evidencia de perforación, absceso o peritonitis local (A-I)	Profiláctico

1.2. BIOMARCADORES Y ESCALAS CLÍNICAS DE GRAVEDAD

Se registraron los valores de la PCT, la PCR y el lactato séricos de los pacientes incluidos en el estudio a las 24, 48 y 72h del ingreso. En nuestras unidades, estos biomarcadores se solicitan rutinariamente al ingreso de los pacientes y posteriormente diariamente.

La gravedad de los pacientes fue valorada principalmente por dos escalas: SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*)²¹⁷ y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)²¹⁸.

La escala SAPS II se calcula con valores medidos durante las primeras 24 h de ingreso en la UCC, y es utilizada para predecir la probabilidad de mortalidad hospitalaria.

La escala SOFA se calcula al ingreso y diariamente de forma rutinaria, para evaluar la evolución de la disfunción de cada órgano individualmente (tablas 12 y 13).

Uno de los objetivos principales fue la evaluación del valor pronóstico de los biomarcadores habitualmente utilizados en nuestras unidades, la PCT, la PCR y el lactato, comparándolos con las escalas de gravedad usadas en nuestros pacientes. Se estudió su relación con la mortalidad en la UCC (mortalidad intra-UCC) y con la mortalidad a los 28 días de ingreso en la Unidad.

Tabla 12. Cálculo del SAPSII²¹⁷

<i>Variable</i>	<i>Categorías</i>	<i>Puntuación</i>
Tipo de ingreso	Cirugía no programada	8
	Médico	6
	Cirugía programada	0
Enfermedades crónicas	SIDA	17
	Malignidad hematológica	10
	Cáncer metastásico	9
	Ninguna	0
Escala de coma de Glasgow	14-15	0
	11-13	5
	9-10	7
	6-8	13
	< 6	26
Edad (años)	≥ 80	18
	75-79	16
	70-74	15
	60-69	12
	40-59	7
	< 40	0
Frecuencia cardíaca (lpm)	≥ 160	7
	120-159	4
	70-119	0
	40-69	2
	< 40	11
PAS (mmHg)	≥ 200	2
	100-199	0
	70-99	5
	< 70	13

<i>Variable</i>	<i>Categorías</i>	<i>Puntuación</i>
Temperatura (°C)	≥ 39	3
	< 39	0
Si ventilación mecánica PO₂/FiO₂ (mmHg)	≥ 200	6
	100-199	9
	< 100	11
Diuresis (l/día)	≥ 1	0
	0,5-0,999	4
	< 0,5	11
Nitrógeno ureico (mg/dl)	≥ 84	10
	28-83	6
	< 28	0
Leucocitos (10³/mm³)	≥ 20	3
	1-19,9	0
	< 1	12
Potasio sérico (mEq/l)	≥ 5	3
	3-4,9	0
	< 3	3
Sodio (mEq/l)	≥ 144	1
	125-144	0
	< 125	5
Bicarbonato sérico (mEq/l)	≥ 20	0
	15-19	3
	< 15	6
Bilirrubina (mg/dl)	≥ 6	9
	4-5,9	4
	< 4	0

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; PAS: presión arterial sistólica; FIO₂: fracción inspirada de oxígeno

Tabla 13. Cálculo de SOFA²¹⁸

<i>Variable/Puntuación</i>	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO₂/FiO₂ (mmHg)	>400	<400	<300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Cardiovascular Dosis en µg/Kg/min	No hipotensión	PAM<70 mmHg	Dopamina≤5 Dobutamina	Dopamina>5 Nor/Adrenalina ≤0.1	Dopamina>15 Nor/Adrenalina >0.1
Hepático Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
Coagulación Plaquetas 10³/mm³	>150	<150	<100	<50	<20
Neurológico (ECG)	14	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina o diuresis (mg/dl, ml/24h)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 <500ml	≥5 ó <200 ml

ECG: escala de coma de Glasgow; FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; PAM: presión arterial media

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.1. NÚMERO DE PACIENTES PREVISTO

Pacientes ingresados en las UCC Quirúrgicos por IIA complicada entre Junio de 2012 y Junio de 2013.

2.2. CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

- Hospital Universitario La Paz
- Hospital del Mar Barcelona
- Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- Hospital Universitario de la Princesa de Madrid

2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- 1) ≥ 18 años de edad.
- 2) IIA localizada o generalizada que requiere cirugía y estancia de al menos 48 h en la UCC.

Exclusión:

- 1) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- 2) Neutropenia inducida por transplante de médula ósea o por quimioterapia (< 500 neutrófilos/ml).
- 3) *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) > 70 al ingreso en

la UCC.

- 4) Pacientes con peritonitis terciaria (infección recurrente de la cavidad peritoneal con fracaso multiorgánico (≥ 2 órganos según la escala de evaluación de fracaso multiorgánico secuencial –SOFA- con una puntuación ≥ 2 en cada órgano afectado)).
- 5) Pacientes con trasplante de órgano sólido
- 6) Falta de control del foco infeccioso

3. VARIABLES

Las historias clínicas de los pacientes fueron revisadas y si cumplían los criterios de inclusión se completaba la hoja de registro de cada uno de los pacientes (anexo 1).

3.1. VARIABLES PRINCIPALES

-Duración del tratamiento antibiótico (**Días**)

-Concentración de lactato sérico al ingreso en Reanimación (mmol/L) y diariamente durante las primeras 72h.

-Concentración sérica de PCT diaria (ng/ml) al ingreso y diariamente durante las primeras 72h, y hasta el día siguiente a la suspensión del tratamiento antibiótico en el grupo guiado por PCT.

-Concentración sérica de PCR (mg/L) al ingreso y diariamente durante las primeras 72h.

-Mortalidad a los 28 días y mortalidad en la UCC (mortalidad intra-UCC) (**Sí/No**)

3.2. VARIABLES SECUNDARIAS

- Datos demográficos: edad, sexo, peso, altura.
- Comorbilidades **(Sí/No)**: oxigenoterapia domiciliaria, cáncer metastásico, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica con diálisis, diabetes mellitus insulín-dependiente, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA III/IV, inmunosupresión (SIDA, neoplasia hematológica, en tratamiento con quimio o radioterapia, consumo crónico de esteroides o inmunosupresores)
- Tipo de IIA complicada: comunitaria, nosocomial postoperatoria, nosocomial no postoperatoria.
- Localización de la cirugía y extensión del foco infeccioso.
- Tratamiento antibiótico apropiado (régimen antibiótico inicial con actividad *in vitro* contra uno o más patógenos responsables de la IIA complicada **(Sí/No)**)
- Fármacos utilizados en el tratamiento antibiótico
- Resultados de cultivos intra-abdominales y hemocultivos
- SAPS II a las 24h de ingreso en la Unidad de Cuidados Críticos
- SOFA al ingreso y al tercer día.
- Mortalidad hospitalaria **(Sí/No)**
- Uso de ventilación mecánica durante al menos 24h **(Sí/No)**.
- Técnicas de reemplazo renal debido al proceso infeccioso abdominal **(Sí/No)**.

-*Shock* séptico debido al proceso infeccioso abdominal **(Sí/No)** (Hipotensión arterial que no responde a resucitación con volumen y que precisa terapia vasopresora).

-Duración de la estancia en la UCC, definida como los días desde la cirugía hasta el alta o fallecimiento en la unidad **(Días)**

-Duración de la estancia hospitalaria, definida como los días desde la cirugía hasta el alta hospitalaria o fallecimiento **(Días)**

-Complicaciones infecciosas desde la IIA inicial **(Sí/No)**: (Para las definiciones ver tabla 14)

-IIA persistente o recurrente

-Infección de herida quirúrgica.

-Infección pulmonar.

-Infección de tracto urinario.

-Bacteriemia asociada a catéter.

-Bacteriemia primaria.

-Otra (especificar)

-Colonización o infección por microorganismos multirresistentes **(Sí/No)**:

-*Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem.

-*Acinetobacter baumannii*

-*Stenotrophomonas maltophilia*.

-*Enterobacteriaceae* productoras de β lactamasas de espectro extendido.

-*Staphylococcus aureus* meticilín-resistente.

Tabla 14. Definiciones de complicaciones infecciosas

<u>Herida quirúrgica</u>	La herida quirúrgica debe ser considerada como probablemente infectada cuando aparece un exudado purulento.
<u>Intraabdominal</u>	Evidencia radiológica o quirúrgica de infección intraabdominal.
<u>Respiratoria</u>	El paciente debe presentar infiltrados radiológicos pulmonares nuevos o progresivos, con al menos 2 de los siguientes criterios clínicos: fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, leucocitos $> 11000/\mu\text{L}$ or $< 3000/\mu\text{L}$, y/o secreciones traqueales purulentas. Además es necesario un cultivo positivo para un probable microorganismo patológico, obtenido del tracto respiratorio.
<u>Urinaria</u>	Signos y síntomas de infección del tracto urinario: fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, disuria, piuria, hematuria, cultivo positivo ($\geq 10^5$ ufc/ml).
<u>Bacteremia asociada a catéter</u>	Al menos un hemocultivo positivo (2 positivos si <i>Staphylococcus epidermidis</i>) y un cultivo positivo del catéter (> 15 ufc/ segmento del catéter en cultivo semi-cuantitativo o $\geq 10^3$ ufc/segmento del catéter en cultivo cuantitativo) para el mismo microorganismo y antibiograma que el aislado en hemocultivo.
<u>Bacteremia primaria</u>	Al menos un hemocultivo positivo (2 positivos si <i>Staphylococcus epidermidis</i>) sin origen claro.

4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

El análisis estadístico fue realizado utilizando el software SPSS versión 14 (SPSS SA, Chicago IL).

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realizó un análisis descriptivo de las variables clínicas y de laboratorio. En las variables cuantitativas se incluyó el número de sujetos, media y desviación estándar, si seguían una distribución normal. Si no se ajustaban a esa distribución, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Para variables categóricas, se presentaron las distribuciones de frecuencia (absolutas y relativas), el número de sujetos y el porcentaje.

4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Para la comparación de variables cuantitativas con cualitativas, como los datos no mostraron normalidad en el test de Kolmogorov-Smirnoff, se empleó el test de Mann-Whitney si se trataba de dos medias, y el test de Kruskal-Wallis, si eran más de dos.

En el caso de proporciones, se utilizó el test de Chi-cuadrado, y el test exacto de Fischer cuando el valor esperado fue menor de 5 en alguna de las casillas de las tablas de contingencia.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Se compararon todas las variables entre el grupo guiado por PCT y el no guiado por PCT. Además los pacientes fueron divididos en dos grupos según la presencia o no de *shock séptico*, para el total de la población del estudio y para cada uno de los dos grupos según la utilización o no de la PCT para guiar el tratamiento antibiótico. Se aplicó al test *log-rank* ordinal para comparar la duración del tratamiento antibiótico entre el grupo guiado por PCT y el no guiado por PCT.

Se realizaron comparaciones en los niveles de PCT, lactato y PCR en los 3 primeros días, y SAPS II, SOFA al ingreso y al día 3 entre los supervivientes y los no supervivientes en la UCC y a los 28 días. El poder discriminatorio de las variables que mostraron significación en el análisis bivariado fue evaluado mediante el Área Bajo la Curva (ABC) de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se desarrollaron modelos de regresión logística (procedimiento escalonado) utilizando como variables dependientes *mortalidad intra-UCC* (intra-Unidad de Cuidados Críticos) o *mortalidad a los 28 días* y como variables independientes aquellas que mostraron diferencias con $p < 0,01$ en el análisis bivariado. Las interacciones y la dependencia lineal entre variables independientes fueron controladas previamente. Además, los biomarcadores que presentaron significación estadística en el análisis multivariado se utilizaron para crear variables binarias que, si fueron significativas ($p < 0,05$), fueron también incluidas en el modelo. Se consideraron los modelos que mostraban la máxima parsimonia (el menor número de variables sin reducción significativa en el valor del coeficiente de determinación) y la R^2 más alta.

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Un total de 121 pacientes fueron incluidos en el estudio.

1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y COMORBILIDADES

En el tabla 15 se presentan las características demográficas de los pacientes incluidos. La edad media fue de $65,9 \pm 16,8$ años. Eran varones 72 de los 121 pacientes (59,5%), y 49 eran mujeres (40,5%). El IMC medio era $26,0 \pm 6,2$ Kg/m².

Tabla 15. Características demográficas

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	(n=121)
<i>Edad, años (media \pm DE)</i>	65,9 \pm 16,8
<i>Edad ≥ 65 años [n (%)]</i>	68 (56,2)
<i>Edad ≥ 75 años [n (%)]</i>	46 (38)
<i>Varones [n (%)]</i>	72 (59,5)
<i>IMC Kg/m² (media \pm DE)</i>	26,0 \pm 6,2

IMC: índice de masa corporal

Un total de 36 pacientes (29,8%) presentaron al menos una comorbilidad: 9 tenían enfermedad oncológica con metástasis (7,4%), 8 enfermedad respiratoria crónica con oxígeno domiciliario (6,6%), 7 insuficiencia cardiaca congestiva con clase funcional de la NYHA III-IV/IV (5,6%) y 7 Diabetes mellitus insulín-dependiente (DMID) (5,6%) (tabla 16).

Tabla 16. Comorbilidades

COMORBILIDADES	n (%)
<i>Carcinoma metastásico</i>	9 (7,4)
<i>EPOC con oxígeno domiciliario</i>	8 (6,6)
<i>ICC, grado III-IV</i>	7 (5,6)
<i>DMID</i>	7 (5,6)
<i>IRC con diálisis crónica</i>	4 (3,3)
<i>Cirrosis hepática</i>	3 (2,5)
<i>Neoplasia hematológica</i>	4 (3,3)
<i>Tratamiento con glucocorticoides</i>	4 (3,3)
<i>Tratamiento con inmunosupresores</i>	4 (3,3)
<i>Quimioterapia previa</i>	4 (3,3)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; DMID: *diabetes mellitus* insulín-dependiente; IRC: insuficiencia renal crónica

1.2. TIPO DE INFECCIÓN INTRAABDOMINAL

48 pacientes presentaron IIA complicada nosocomial (39,7%), tanto postoperatoria como no postoperatoria y 73 infección comunitaria (60.3%).

En cuanto al foco infeccioso el más frecuente fue el colon, siendo el origen en 64 pacientes (50,8%), seguido por el intestino delgado en 23 (19,2%), el apéndice en 11 (9,2%), el tracto biliar en 10 (8,3%), el tracto gastroduodenal en 9 (7,5%), y otras localizaciones en 4 pacientes (3,2%) (Figura 5).

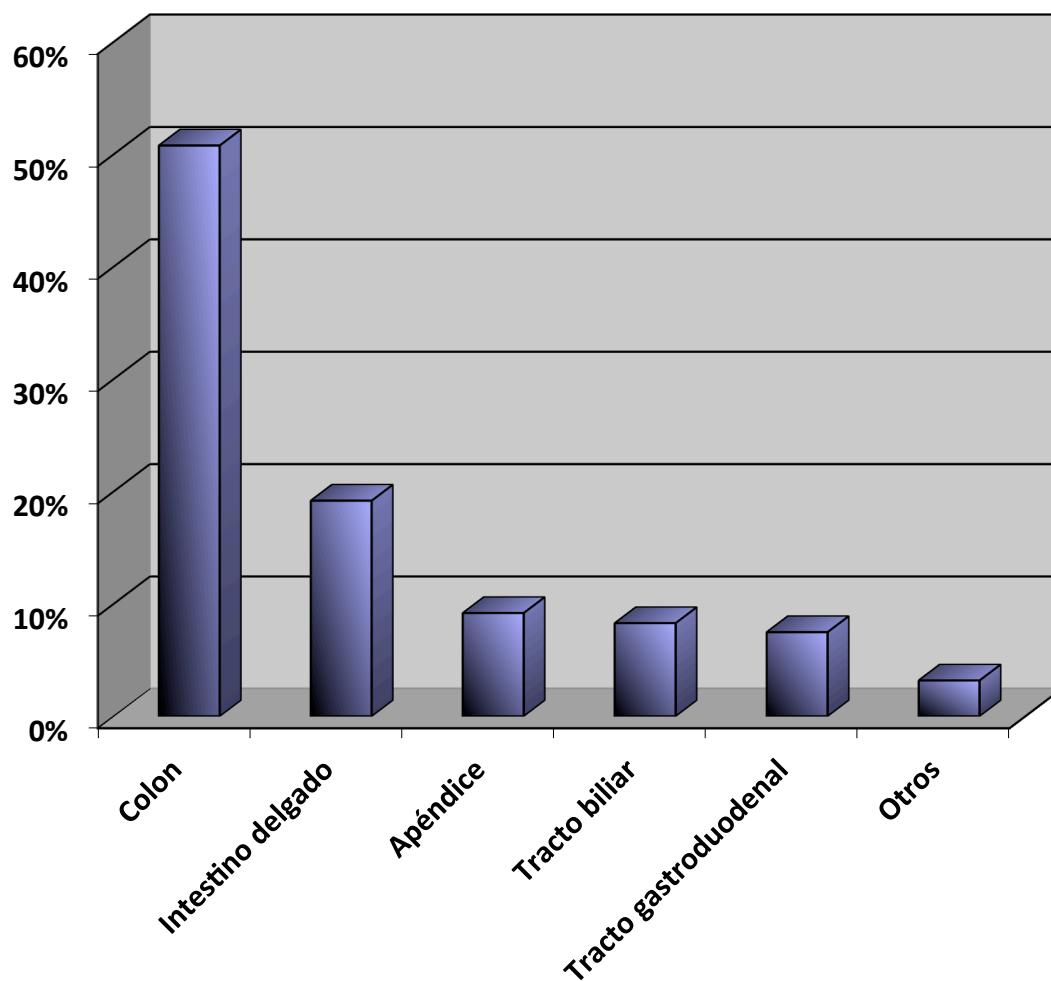


Figura 5. Foco infeccioso (%)

1.3. DATOS CLÍNICOS

Las puntuaciones medias en las escalas clínicas de gravedad empleadas fueron de $43,3 \pm 15,8$ para SAPSII, $6,2 \pm 3,6$ en SOFA al ingreso y $4,7 \pm 3,8$ en SOFA a las 72h (tabla 17).

Tabla 17. Escalas clínicas de gravedad (media \pm DE)

SAPSII	43,3 \pm 15,8
SOFA 0h	6,2 \pm 3,6
SOFA 72h	4,7 \pm 3,8

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

En cuanto a las medidas de soporte empleadas en la UCC, 70 pacientes presentaron *shock* séptico con necesidad de administración de fármacos vasoactivos (57,9%). En 35 pacientes se emplearon técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) (28,9%). 45 precisaron ventilación mecánica invasiva durante más de 24h (37,2%).

1.4. BIOMARCADORES

El valor máximo medio de Proteína C Reactiva (PCR) durante las primeras 72 h de ingreso fue de $267 \pm 105,3$ mg/l. La media de lactato plasmático máximo fue de $3,0 \pm 3,9$ mmol/l. En cuanto a la procalcitonina (PCT), se obtuvo un valor máximo medio de $36,4 \pm 68,6$ ng/ml (tabla 18).

Tabla 18. Valores máximos de biomarcadores

<i>Biomarcador</i>	<i>Media±DE</i>	<i>Mediana (RIC)</i>
PCR (mg/l)	267,0±105,3	265 (201,4-338.4)
Lactato (mmol/l)	3,0±3,9	2,1 (1,3-3,3)
PCT (ng/ml)	36,4±68,6	9,5 (3,8-29,2)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; PCR: proteína C reactiva; PCT procalcitonina

Los valores de los diferentes biomarcadores a las 24, 48 y 72h del ingreso se exponen en la tabla 19.

Tabla 19. Niveles de biomarcadores durante las primeras 72h tras ingreso en la UCC

Biomarcador	24h	48h	72h
PCR(mg/l)			
media±DE	220,6 (98,8)	234,9 (97,1)	185,3 (84,8)
Mediana (RIC)	214 (147-284)	229,5 (162,3-305,9)	170,1(123-256)
Lactato (mmol/l)			
Media±DE	2,1 (2,1)	1,6 (1,9)	1,7 (2,8)
Mediana (RIC)	1,5 (1-2,1)	1,2 (0,9-1,7)	1,1 (0,9-1,5)
PCT (ng/ml)			
Media±DE	30,3 (60,3)	25,3 (51,2)	20,5 (46,7)
Mediana (RIC)	9,3 (3,6-33,3)	6,4 (2,1-21,7)	9,5 (3,8-39,2)

PCR: proteína C reactiva; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; PCT: procalcitonina

1.5. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En 70 pacientes se encontraron cultivos de muestras intraabdominales positivos (57,9%). En cada muestra se aislaron una media de $2,7 \pm 1,4$ microorganismos positivos. En la tabla 20 se presentan los microorganismos aislados. El más frecuente fue *E. coli*, aislado en 37 muestras (30,6%). En 4 de estas muestras se cultivó *E. coli* productor de BLEE (betalactamasas de espectro extendido). Se aisló también *Klebsiella* spp. BLEE en 2 muestras. *Enterococcus* spp. estuvo presente en las muestras de 34

pacientes (28,1%), de las cuales 14 correspondían a *E. faecium*, 11 a *E. faecalis* y 9 a *Enterococcus spp.*

En 7 pacientes (5,8%) los hemocultivos fueron positivos, aislándose en cuatro *E. coli*, en dos *Klebsiella spp.*, y en uno *Bacteroides fragilis*.

En los cultivos de muestras rectales de vigilancia de colonización se aislaron bacterias multirresistentes en 17 pacientes (14,0%): en 14 pacientes enterobacterias productoras de BLEE, en 2 pacientes *Stenotrophomonas spp.* y en 1 paciente *Acinetobacter spp.*

Tabla 20. Microorganismos aislados en cultivos de muestras intraabdominales

Microorganismos	n (%)
<i>Enterococcus spp.</i>	34 (28,1%)
<i>Streptococcus spp.</i>	22 (18,2%)
<i>S. aureus</i>	4 (3,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (4,1%)
<i>E. Coli</i>	37 (30,6%)
<i>Klebsiella spp.</i>	8 (6,6%)
Otras enterobacterias	7 (5,8%)
Anaerobios	29 (24%)
<i>Candida spp.</i>	13 (10,7%)

La mediana del número de antibióticos prescritos fue de 2,0 (RIC 1,0-3,0). En 42 pacientes se utilizó monoterapia (34,7%). Los antibióticos prescritos se presentan en la tabla 21. Los más utilizados fueron los carbapenemes, que se administraron en 76 pacientes (62,8%) (meropenem en 42 pacientes y ertapenem en 34 pacientes). La tigeciclina fue utilizada en 54 de ellos (44,6%).

Se administraron antifúngicos a 48 pacientes (39,7%). Se utilizó micafungina en 26 de los 48 pacientes (54,2%), anidulafungina en 10 pacientes (20,8%), fluconazol en 9 pacientes (18,8%) y caspofungina en 6 pacientes (12,5%).

La duración media de tratamiento antibiótico fue de $8,0 \pm 4,0$ días.

Tabla 21. Antibióticos prescritos

<i>Antibióticos</i>	<i>n (%)</i>
Tigeciclina	54 (44,6%)
Carbapenemes	76 (62,8%)
Piperacilina/tazobactam	45 (37,2%)
Otros β -lactámicos	8 (6,6%)
Daptomicina	16 (13,2%)
Glucopéptidos	5 (4,1%)
Aminoglucósidos	6 (5%)
Metronidazol	4 (3,3%)
Otros	24 (19,8%)

1.6. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Se produjeron complicaciones infecciosas en 63 pacientes (52,1%) (tabla 22)

Tabla 22. Complicaciones infecciosas globales

<i>Complicaciones infecciosas, n (%)</i>	<i>63 (52,1%)</i>
IIA con fuga anastomótica	17 (14,0)
IIA persistente o recurrente sin fuga anastomótica	6 (5,0)
Infección de herida quirúrgica	29 (24,0)
Neumonía	12 (9,9)
ITU	4 (3,3)
Bacteriemia por catéter	7 (5,8)
Otras	3 (2,5)

IIA: infección intraabdominal; ITU: infección de tracto urinario

1.7. DURACIÓN DE LA ESTANCIA EN LA UCC Y HOSPITALARIA Y MORTALIDAD

La duración de la estancia en la UCC tuvo una mediana de 5,0 días (RIC 2,0-10,0).

La mediana de estancia hospitalaria fue de 19,5 días (RIC 11,0-32,0).

Catorce pacientes fallecieron durante su ingreso en la UCC (mortalidad 11,6%). Un total de 22 pacientes habían fallecido a los 28 días del ingreso en la UCC (mortalidad a los 28 días 18,2%) y 30 fallecieron en el hospital (mortalidad hospitalaria 24,8%).

2. ANÁLISIS COMPARATIVO

2.1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO BASADA EN PCT

De los 121 pacientes incluidos en el estudio, 52 pacientes pertenecían al grupo guiado por PCT (grupo PCT) y 69 al grupo no guiado por PCT (grupo control). Expondremos a continuación el análisis comparativo entre los dos grupos.

2.1.1. Características demográficas y comorbilidades

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a la edad y sexo. Los pacientes del grupo PCT presentaron un IMC (índice de masa corporal) significativamente más alto (27,5 frente a 24,7; $p=0,021$) (tabla 23).

Más pacientes presentaron comorbilidades en el grupo control (39,1% frente a 17,3%; $p=0,009$), aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos para cada una de las comorbilidades (figura 6 y tabla 24).

Tabla 23. Características demográficas

	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>p</i>
Edad (media\pmDE)	66,7 \pm 15,0	64,9 \pm 18,1	0,550
Varones [n(%)]	30 (57,7)	42 (60,9)	0,724
IMC (media\pmDE)	27,5 \pm 7,2	24,7 \pm 4,9	0,021

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PCT: procalcitonina

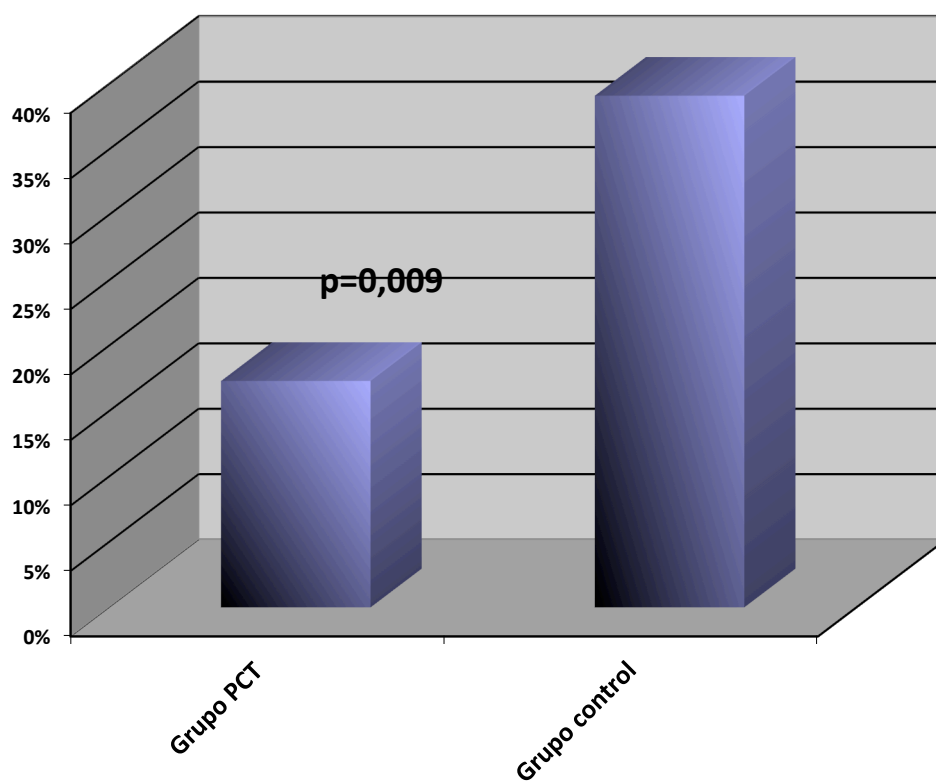


Figura 6. Existencia de comorbilidades según grupo de estudio (%)

Tabla 24. Comorbilidades según grupo de estudio

Comorbilidades (%)	Grupo PCT	Grupo control	p
Carcinoma metastásico	1 (1,9)	8 (11,1)	0,078
Oxígeno domiciliario	2 (3,8)	6 (8,3)	0,466
ICC, grado III-IV	3 (5,8)	4 (5,8)	0,995
DMID	4 (7,7)	3 (4,2)	0,451
IRC con diálisis crónica	0 (0,0)	4 (5,6)	0,139
Cirrosis hepática	2 (3,8)	1 (1,4)	0,576
Neoplasia hematológica	2 (3,8)	2 (2,9)	1,000
Tratamiento con glucocorticoides	1 (1,9)	3 (4,3)	0,643
Tratamiento con inmunosupresores	0 (0,0)	4 (5,6)	0,139
Quimioterapia previa	0 (0,0)	4 (5,6)	0,139

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; DMID: *diabetes mellitus* insulín-dependiente; IRC: insuficiencia renal crónica; PCT: procalcitonina

2.1.2. Tipo de infección intraabdominal

La IIA complicada fue nosocomial en 21 pacientes del grupo PCT (40,4%) y en 27 del grupo control (39,1%) ($p=0,992$). No se encontraron diferencias en la localización del foco infeccioso abdominal entre los 2 grupos (tabla 25).

Tabla 25. Foco infeccioso según grupo de estudio

<i>Localización [n(%)]</i>	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>p</i>
Colon	28 (53,8)	36 (52,9)	0,855
Intestino delgado	10 (19,2)	13 (19,1)	0,956
Apéndice	4 (7,7)	7 (10,3)	0,642
Tracto biliar	3 (5,8)	7 (10,3)	0,512
Tracto gastroduodenal	6 (11,5)	3 (4,4)	0,170
Otros	1 (1,9)	3 (2,9)	0,633

PCT: procalcitonina

2.1.3. Variables clínicas

No existieron diferencias entre los grupos en las escalas clínicas de gravedad. La puntuación media de SAPS II en las primeras 24 h de ingreso fue de $43,3 \pm 26,2$ en el grupo PCT y $43,4 \pm 15,8$ en el grupo control ($p=0,999$). El valor medio de SOFA al ingreso era de $6,1 \pm 3,3$ en el grupo PCT y $6,3 \pm 3,8$ en el control ($p=0,699$). El SOFA a las 72h del ingreso fue de $4,5 \pm 3,2$ en el grupo PCT y $4,9 \pm 4,2$ en el grupo control ($p=0,883$) (Figuras 7 y 8).

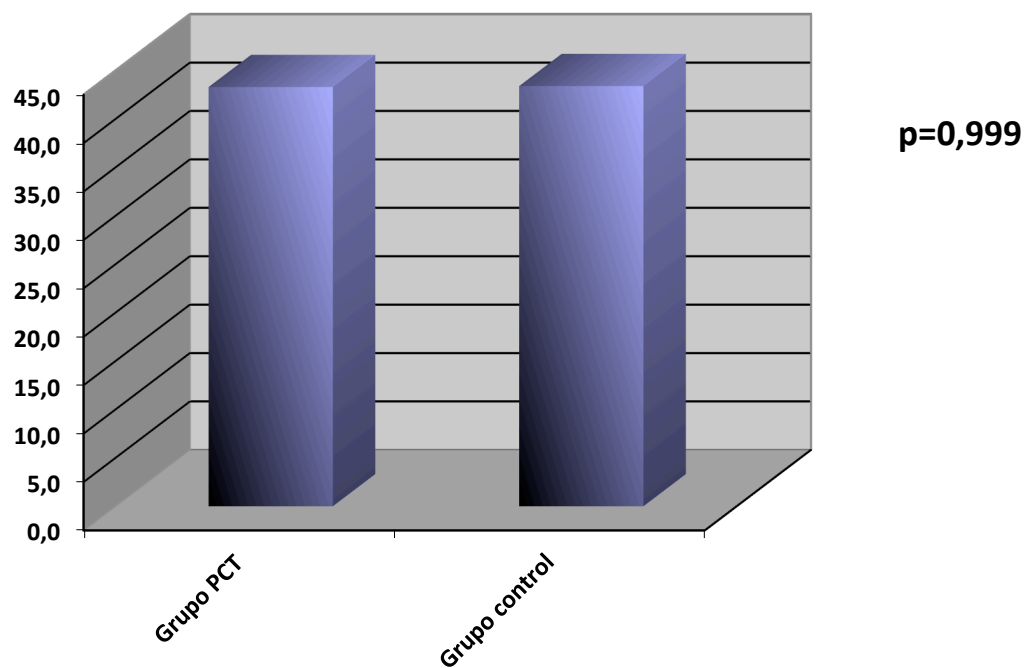


Figura 7. SAPS II según grupo

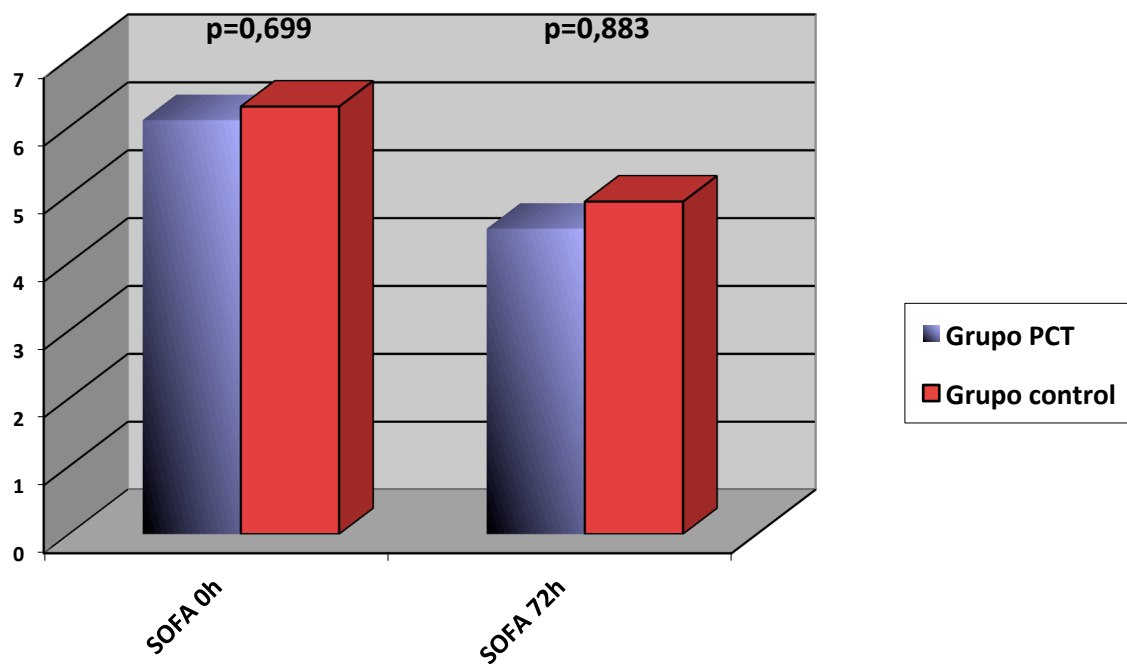


Figura 8. SOFA según grupo

No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de *shock* séptico, necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal y de ventilación mecánica invasiva durante más de 24h (tabla 26).

Tabla 26. Necesidad de medidas de soporte

<i>Medidas de soporte [n(%)]</i>	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>P</i>
Ventilación mecánica	20 (38,5)	25 (36,2)	0,802
TCRR	14 (26,9)	21 (30,9)	0,636
Shock séptico	30 (57,7)	40 (58)	0,975

TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal

2.1.4. Biomarcadores

No hubo diferencias entre el grupo PCT y control en relación a los valores y los valores máximos durante las primeras 72h de ingreso de la PCR, el lactato plasmático o la PCT (tabla 27 y 28).

Tabla 27. Niveles máximos de biomarcadores

Biomarcadores (máximo)	Grupo PCT	Grupo control	p
PCR(mg/l), media±DE	277,6±110,1	259,3±101,7	0,348
mediana (RIC)	287,0(201,0-345,5)	258,0(196,0-332,3)	
Lactato(mmol/l), media±DE	2,7±1,8	3,3±5	0,394
mediana (RIC)	2,2(1,4-3,3)	1,9(1,2-3,3)	
PCT (ng/ml), media±DE	38,1±60,6	35,2±74,5	0,821
mediana (RIC)	21,1(4,9-49,8)	7,3(3,2-26,3)	

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

Tabla 28. Niveles de biomarcadores en las primeras 72 h

	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>p</i>
	<i>Media(DE)</i>	<i>Media(DE)</i>	
PCR (mg/l)			
24h	220,6 (97,4)	220,6 (100,9)	0,826
48h	243,8 (99,8)	226,4 (94,7)	0,387
72h	181,5 (89,9)	189,8 (79,3)	0,688
Lactato (mmol/l)			
24h	1,96 (1,27)	2,13 (2,69)	0,683
48h	1,55 (0,94)	1,70 (2,49)	0,402
72h	1,32 (0,71)	2,12 (3,92)	0,845
PCT (ng/ml)			
24h	34,2 (61,1)	27,5 (59,9)	0,563
48h	22,6 (38,1)	27,9 (61,4)	0,596
72h	16,3 (26,5)	24,7 (20,3)	0,386

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

2.1.5. Microbiología y tratamiento antibiótico

34 pacientes del grupo PCT tuvieron cultivos de muestras intraabdominales positivos (65,4%), y 36 pacientes en el grupo control (52,2%), sin existir diferencias significativas entre los grupos ($p=0,145$). Fueron aislados una media de $2,7 \pm 1,4$ microorganismos por muestra cultivada en el grupo PCT, y $2,4 \pm 1,5$ en el grupo control ($p=0,083$).

No hubo diferencias significativas en los microorganismos aislados entre los 2 grupos (tabla 29).

Tabla 29. Microorganismos aislados en las muestras intraabdominales según grupo de estudio

<i>Microorganismos</i>	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>p</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Enterococcus spp.</i>	16 (30,8)	18 (26,1)	0,805
<i>Streptococcus spp.</i>	12 (23,1)	10 (14,5)	0,498
<i>S. aureus</i>	4 (7,7)	0 (0,0)	0,051
<i>P. aeruginosa</i>	3 (5,8)	2 (2,9)	0,669
<i>E. Coli</i>	20 (38,5)	17 (24,6)	0,331
<i>Klebsiella spp.</i>	4 (7,7)	4 (5,8)	1,00
Otras enterobacterias	4 (7,7)	3 (4,3)	0,706
Anaerobios	16 (30,8)	13 (18,8)	0,353
<i>Candida spp.</i>	7 (13,5)	6 (8,7)	0,675

Respecto a los cultivos de muestras rectales de vigilancia de colonización, crecieron organismos multirresistentes en 5 pacientes en el grupo PCT (9,6%) y en 12 en el grupo control (17,4%), sin diferencias significativas ($p=0,223$). De ellos, cuatro en el grupo PCT y 10 en el grupo control eran enterobacterias productoras de BLEE

($p=0,149$). En un paciente en el grupo PCT y en un paciente en el grupo control se aisló *Stenotrophomonas* spp. Se aisló *Acinetobacter* spp. en un paciente del grupo control.

En cuanto al tratamiento antibiótico, los pacientes recibieron una mediana de 2 antibióticos (RIC 1,0-3,0) en el grupo PCT y 3 (RIC 1,0-3,5) en el grupo control ($p=0,258$). Recibieron monoterapia 18 pacientes del grupo PCT (34,6%) y 24 en el grupo control (34,6%) ($p=0,984$).

En la tabla 30 se presentan los antibióticos prescritos en cada grupo de estudio, no existiendo diferencias en la utilización de los mismos. Los más utilizados fueron los carbapenemes en ambos grupos, prescritos en 29 pacientes del grupo PCT (55,8%) y en 47 del grupo control (68,1%) ($p=0,161$). En el grupo PCT se utilizaron más antifúngicos de forma significativa (50% frente a 31,9% en el grupo control, $p=0,043$).

Tabla 30. Antibióticos prescritos por grupo de estudio

Antibióticos	Grupo PCT	Grupo control	p
	n (%)	n (%)	
Tigeciclina	22 (42,3)	32 (46,4)	0,655
Carbapenemes	29 (55,8)	47 (68,1)	0,161
Piperacilina/tazobactam	16 (30,8)	29 (42,0)	0,245
Otros β-lactámicos	2 (3,8)	6 (8,7)	0,463
Daptomicina	7 (13,5)	9 (13,0)	0,946
Glucopéptidos	3 (5,8)	2 (2,9)	0,650
Aminoglucósidos	4 (7,7)	2 (2,9)	0,400
Metronidazol	1 (1,9)	3 (4,3)	0,633

En los pacientes con *shock* séptico, fue más frecuente la utilización de tigeciclina (55,7% frente a 29,4% en el grupo sin *shock* séptico, $p=0,004$), de meropenem (44,3% frente a 21,6%, $p=0,010$), y de antifúngicos (37,1% frente a 19,6%, $p=0,037$). Al contrario, el ertapenem fue más utilizado en pacientes sin *shock* séptico (20% en el grupo de *shock* séptico frente al 41,2%, $p=0,011$) (tabla 31).

Estas diferencias se mantuvieron dentro del grupo PCT, siendo más frecuentemente administrados la tigeciclina y los antifúngicos en el grupo con *shock* séptico (56,7% frente a 22,7%, $p=0,014$; y 50% frente a 22,7%, $p=0,045$, respectivamente) (tabla 32).

Dentro del grupo control se utilizó más frecuentemente el meropenem en pacientes con *shock* séptico (52,5% frente a 17,2%, $p=0,003$) y menos frecuentemente el ertapenem (20,0% frente a 48,3%, $p=0,013$)(tabla 33).

Tabla 31. Antibioterapia en pacientes con y sin *shock* séptico

Antibióticos	Shock séptico (n=70)	No shock séptico (n=51)	p
	n (%)	n(%)	
<i>Tigeciclina</i>	39 (55,7)	15 (29,4)	0,004
<i>Meropenem</i>	31 (44,3)	11 (21,6)	0,010
<i>Ertapenem</i>	14 (20,0)	21 (41,2)	0,011
<i>Piperacilina/tazobactam</i>	30 (42,9)	15 (29,4)	0,131
<i>Daptomicina</i>	11 (15,7)	3 (5,9)	0,095
<i>Glucopéptidos</i>	0	2 (3,9)	0,176
<i>Antifúngicos</i>	26 (37,1)	10 (19,6)	0,037

Tabla 32. Antibioterapia en pacientes con *shock* séptico en el grupo PCT

<i>Antibióticos</i>	<i>Shock séptico n (%)</i>	<i>No shock séptico n (%)</i>	<i>P</i>
<i>Tigeciclina</i>	17 (56,7)	5 (22,7)	0,014
<i>Meropenem</i>	10 (33,3)	6 (27,3)	0,640
<i>Ertapenem</i>	6 (20,0)	7 (31,8)	0,331
<i>Piperacilina/tazobactam</i>	12 (40,0)	4 (18,2)	0,092
<i>Daptomicina</i>	5 (16,7)	2 (9,1)	0,429
<i>Glucopéptidos</i>	0	2 (9,1)	0,174
<i>Antifúngicos</i>	15 (50,0)	5 (22,7)	0,045

Tabla 33. Antibioterapia en pacientes con *shock* séptico en el grupo control

<i>Antibióticos</i>	<i>Shock séptico n (%)</i>	<i>No shock séptico n (%)</i>	<i>P</i>
<i>Tigeciclina</i>	22 (55.0)	10 (34.5)	0,092
<i>Meropenem</i>	21 (52.5)	5 (17.2)	0,003
<i>Ertapenem</i>	8 (20.0)	14 (48.3)	0,013
<i>Piperacilina/tazobactam</i>	18 (45.0)	11 (37.9)	0,557
<i>Daptomicina</i>	6 (15.0)	1 (3.4)	0,117
<i>Glucopéptidos</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Antifúngicos</i>	11 (27.5)	5 (17.2)	0,319

En los pacientes del grupo PCT, la duración media del tratamiento antibiótico fue de $5,1 \pm 2,1$ días, y en los pacientes del grupo control la duración media fue $10,2 \pm 3,7$ días, existiendo diferencias significativas ($p < 0,001$) (figura 9).

La figura 10 muestra el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento antibiótico a lo largo del tiempo en el grupo PCT y en el grupo control. El test log-rank mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,001$).

En los pacientes con *shock* séptico, la duración media de tratamiento fue de $5,1 \pm 2,6$ días en el grupo PCT y de $10,8 \pm 3,8$ en el grupo control ($p < 0,001$). En los pacientes en los que se emplearon TCRR también la duración media de tratamiento fue menor en el grupo PCT ($6,0 \pm 3,5$ días frente a $9,9 \pm 3,0$ días; $p < 0,001$).

No se encontraron diferencias significativas en la duración del tratamiento antibiótico entre los pacientes con y sin *shock* séptico en el total de la muestra de estudio ($8,2 \pm 4,4$ frente a $7,8 \pm 3,6$ días, $p = 0,646$), en el grupo PCT ($5,1 \pm 2,6$ frente a $5,2 \pm 1,3$ días, $p = 0,831$) ni en el grupo control ($10,5 \pm 4,0$ frente a $9,8 \pm 3,4$ días, $p = 0,466$) (figura 11).

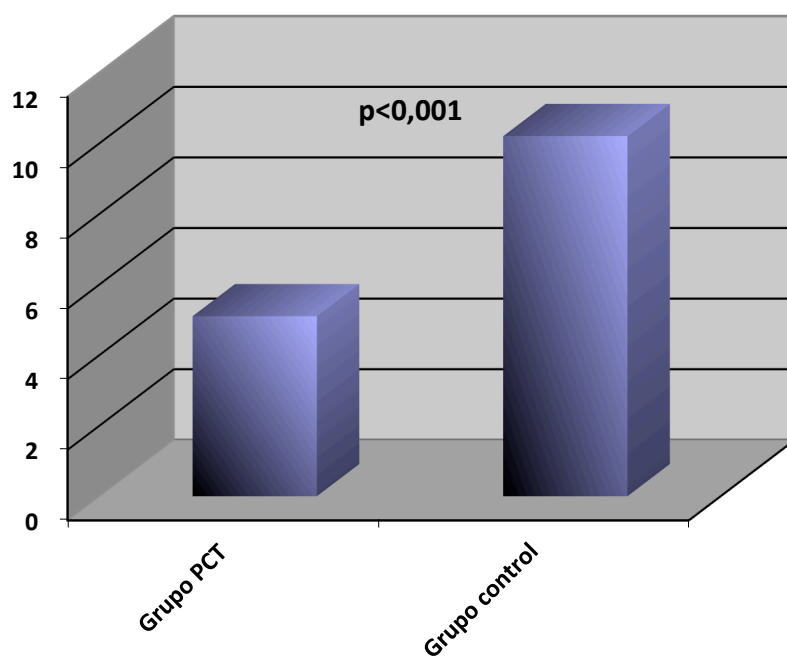


Figura 9. Duración media del tratamiento en grupo PCT y grupo control (días)

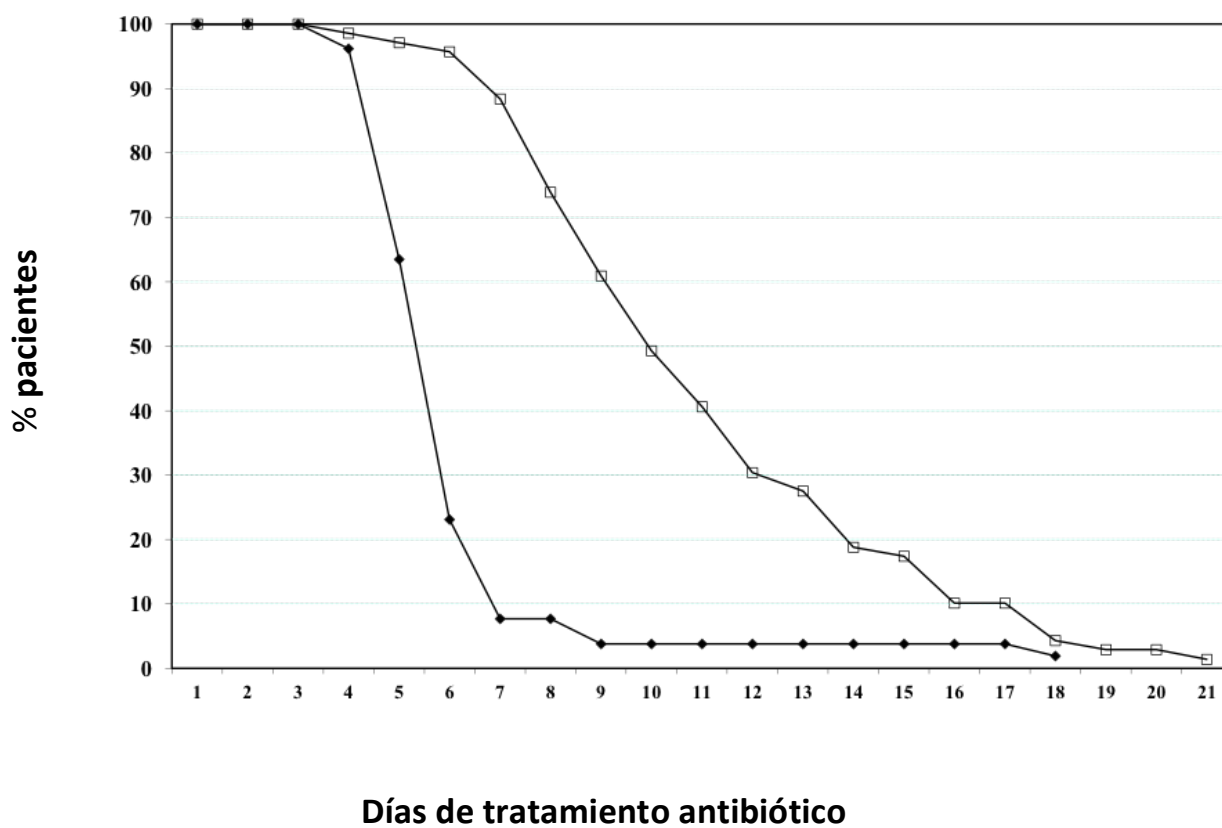


Figura 10. Duración del tratamiento antibiótico en el grupo PCT (cuadrados sólidos) y en el grupo control (cuadrados abiertos)

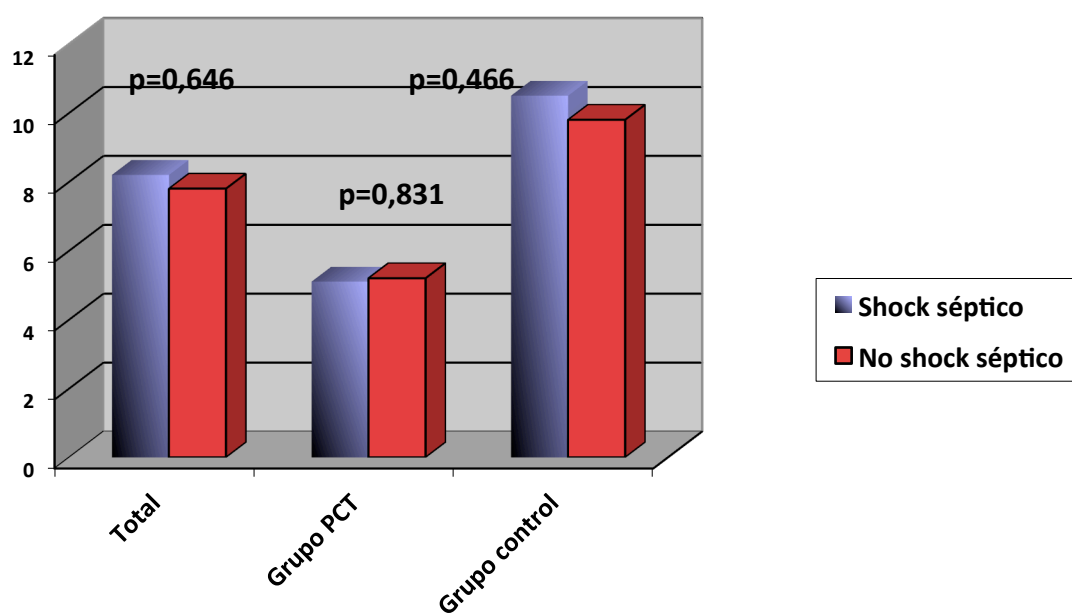


Figura 11. Duración media del tratamiento en pacientes con y sin *shock* séptico (días)

2.1.6. Complicaciones infecciosas

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la incidencia de complicaciones infecciosas (51,9% en el grupo PCT frente a 52,2% en el grupo control; $p=0,978$). La incidencia de IIA recurrente o persistente fue del 1,9 % en el grupo PCT y del 7,2% en el grupo control ($p=0,235$). El 23,1% de los pacientes en el grupo PCT tuvieron infección de la herida quirúrgica y 24,6% en el grupo control ($p=0,842$) (tabla 34).

Tabla 34. Complicaciones infecciosas en los 2 grupos de estudio

Complicaciones infecciosas	Grupo PCT <i>n</i> (%)	Grupo control <i>n</i> (%)	<i>p</i>
IIA con fuga anastomótica	6 (11,5)	11 (15,9)	0,490
IIA persistente o recurrente sin fuga anastomótica	1(1,9)	5 (7,2)	0,235
Infección de herida quirúrgica	12 (23,1)	17 (24,6)	0,842
Neumonía	4 (7,7)	8 (11,6)	0,552
ITU	2 (3,8)	2 (2,9)	1,000
Bacteriemia por catéter	4 (7,7)	3 (4,3)	0,461
Otras	2 (3,8)	1 (1,4)	0,576

IIA: infección intraabdominal; ITU: infección de tracto urinario

2.1.7. Duración de la estancia en la UCC y hospitalaria y mortalidad

No hubo diferencias entre el grupo PCT y control en cuanto a la duración de la estancia en la UCC y hospitalaria. Tampoco se encontraron diferencias de mortalidad en la UCC, a los 28 días ni hospitalaria (tabla 35).

Tabla 35. Duración de la estancia y mortalidad según grupo de estudio

	<i>Grupo PCT</i>	<i>Grupo control</i>	<i>p</i>
Estancia en días [mediana(RIC)]			
UCC	5,0 (3,0-10,0)	5,0 (2,0-10,5)	0,207
Hospitalaria	20,0 (11,0-32,2)	17,5 (10,0-32,0)	0,506
Mortalidad [n(%)]			
UCC	5 (9,6)	9 (13,0)	0,559
A los 28 días	8 (15,4)	14 (20,3)	0,489
Hospitalaria	10 (19,2)	20,0 (29,0)	0,219

UCC: unidad de cuidados críticos

Los pacientes que desarrollaron *shock* séptico sí tuvieron mayor mortalidad en el total de la muestra (intra-UCC: 20,0% frente a 0,0%, $p<0,001$; a los 28 días: 30% frente a 2,0%, $p<0,001$; y hospitalaria: 38,6% frente a 5,9%, $p<0,001$). Los mismo sucedió dentro del grupo control (intra-UCC: 22,5% frente a 2,0%, $p=0,015$; a los 28 días: 32,5 frente a 3,4%, $p=0,005$; y hospitalaria: 42,5% frente a 10,3%, $p=0,006$).

Dentro del grupo PCT, los pacientes con *shock* séptico presentaron mayor mortalidad a los 28 días (26,7% frente a 0,0%, $p<0,001$) y hospitalaria (33,3% frente a 0,0%, $p=0,003$), aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad intra-UCC (16,7% frente a 0,0%, $p=0,065$) (figura 12).

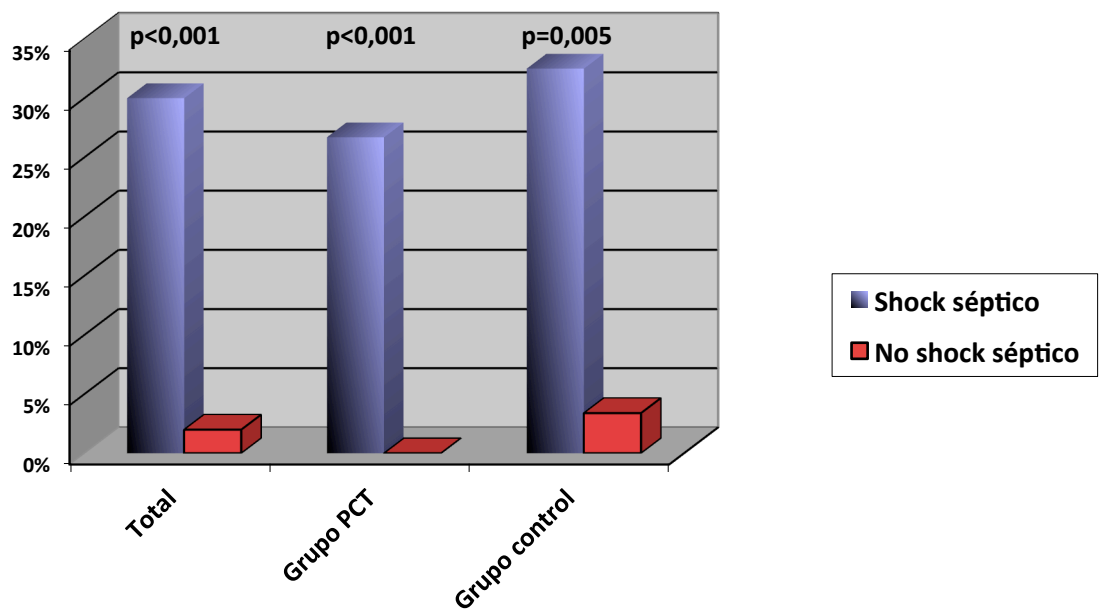


Figura 12. Mortalidad a los 28 días en pacientes con y sin *shock* séptico

Dentro del subgrupo de pacientes con *shock* séptico, no se encontraron diferencias de mortalidad entre el grupo PCT y el grupo control (tabla 36).

Tabla 36. Mortalidad en pacientes con *shock* séptico según grupo de estudio

Mortalidad	Grupo PCT (n=30)	Grupo control (n=40)	p
	n (%)	n (%)	
UCC	5 (16,7)	9 (22,5)	0,768
A los 28 días	8 (26,7)	13 (32,5)	0,793
Hospitalaria	10 (33,3)	17 (42,5)	0,282

UCC: Unidad de Cuidados Críticos

2.2. PREDICCIÓN DE MORTALIDAD CON BIOMARCADORES Y ESCALAS CLÍNICAS

2.2.1. Escalas clínicas de gravedad

Tanto el valor del SAPS II y del SOFA al ingreso y a las 72 h de ingreso en la UCC estuvo relacionado con la mortalidad intra-UCC y a los 28 días (tabla 37 y 38). Se crearon variables categóricas según los puntos de máxima parsimonia de las curvas ROC.

Tabla 37. Valores de escalas clínicas según mortalidad intra-UCC. Mediana (RIC) excepto si está indicado

	<i>Supervivientes (n=107)</i>	<i>No supervivientes (n=14)</i>	<i>p</i>
SAPS II	42,00 (30,00- 51,00)	64,50 (50,75-70,50)	< 0,001
SAPS II ≥ 47 [n (%)]	41 (38,3)	12 (85,7)	0,001
SOFA			
0h	5,00 (3,00- 9,00)	9,00 (8,00- 10,25)	< 0,001
0h≥8 [n (%)]	34 (31,8)	12 (85,7)	< 0,001
72h	3,00 (2,00- 6,25)	8,00 (4,50-11,50)	0,001

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

Tabla 38. Valores de escalas clínicas según mortalidad a los 28 días. Mediana (RIC) excepto si está indicado

	<i>Supervivientes (n=99)</i>	<i>No supervivientes (n=22)</i>	<i>P</i>
SAPS II	40,00 (29,00, 50,00)	59,50 (47,75, 67,50)	<0,001
SAPS II ≥42 [n (%)]	48 (48,5)	20 (99,9)	<0,001
SOFA			
0h	5,00 (2,00-8,00)	9,00 (7,75-10,25)	<0,001
0h≥7 [n (%)]	37 (37,4)	20 (90,9)	<0,001
72h	3,0 (2,00- 5,25)	8,00 (5,00-12,00)	<0,001

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

2.2.2. Biomarcadores

No se encontraron diferencias significativas entre los supervivientes y no supervivientes en los valores de la PCR. Los valores de lactato plasmático a las 24 h, 48 h y los niveles máximos fueron mayores en los pacientes que fallecieron. Los valores de la PCT a las 24, 48 h, 72 h y los valores máximos fueron también mayores en los pacientes no supervivientes. En la tabla 39 se recogen los valores de los diferentes biomarcadores en relación a la mortalidad intra-UCC, y en la tabla 40 en relación a la mortalidad a los 28 días.

Se crearon variables categóricas para los valores de lactato y PCT utilizando los puntos de corte de máxima parsimonia de las curvas ROC. En relación a la mortalidad intra-UCC, se usó un punto de corte de 1,90 y de 5,87 mmol/l para lactato a las 24 h.

Respecto a la mortalidad a los 28 días, se crearon variables categóricas según un punto de corte de 1,8 mmol/l para valor máximo de lactato, y 100 ng/ml para la PCT. En las figuras 13 a 15 se representa la evolución en el tiempo de los valores de PCR, lactato plasmático y PCT en el grupo de supervivientes y no supervivientes a los 28 días.

Tabla 39. Valores de biomarcadores según mortalidad intra-UCC. Mediana (RIC) excepto si está indicado

	<i>Supervivientes(n=107)</i>	<i>No supervivientes(n=14)</i>	<i>p</i>
PCR (mg/l)			
24h	208,00 (144,70- 280,00)	246,00 (184,75- 137,50)	0,222
48h	230,00 (163,00-305,20)	209,00 (139,00-317,00)	0,663
72h	170,55 (123,00-257,50)	156,00 (84,40- 251,50)	0,769
Máximo	264,30 (189,23-337,28)	287,10 (226,18-366,00)	0,524
Lactato (mmol/l)			
24h	1,40 (1,00- 2,00)	2,60 (1,85- 4,90)	<0,001
24h ≥1,90 [n (%)]	25 (28,4)	10 (76,9)	0,001
24h ≥5,87 [n (%)]	2 (2,3)	3 (23,1)	0,015
48h	1,10 (0,90- 1,53)	2,10 (1,15- 3,13)	0,006
72h	1,10 (0,80- 1,50)	1,20 (1,00-2,35)	0.188
Máximo	1,90 (1,20- 2,95)	3,60 (2,18- 5,63)	0,001
PCT (ng/ml)			
24h	7,75 (3,49-26,83)	38,00 (7,74- 121,06)	0,034
48h	6,32 (3,27- 21,92)	25,48 (9,90- 58,39)	0,019
72h	4,68 (1,92- 20,23)	17,97 (10,38- 31,75)	0,014
Máximo	8,81 (3,45- 28,38)	38,00 (14,64- 131,93)	0,006

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

Tabla 40. Valores de biomarcadores según mortalidad a los 28 días. Mediana (RIC) excepto si está indicado

	<i>Supervivientes(n=99)</i>	<i>No supervivientes(n=22)</i>	<i>p</i>
PCR (mg/l)			
24h	192,00 (142,90- 274,65)	268,00 (186,25- 335,35)	0,070
48h	228,00 (161,50- 285,50)	241,00 (162,00-323,00)	0,507
72h	163,00 (123,00- 247,00)	236,00 (112,85- 313,75)	0,306
Máximo	260,60 (188,05- 327,25)	303,00 (232,73- 366,00)	0,116
Lactato (mmol/l)			
24h	1,40 (1,00- 2,00)	1,90 (1,80-3,90)	<0,001
48h	1,10 (0,80- 1,50)	1,50 (1,10- 2,60)	0,010
72h	1,10 (0,80- 1,50)	1,20 (1,00- 1,80)	0,166
Máximo	1,70 (1,15- 2,84)	3,10 (2,18- 4,60)	<0,001
Máximo≥1,8 [n(%)]	47 (48,5)	20 (90,0)	<0,001
PCT (ng/ml)			
24h	7,24 (2,95- 26,34)	29,68 (6,22- 124,72)	0,012
48h	5,88 (3,19- 19,53)	25,48 (4,97- 74,37)	0,002
72h	3,89 (1,84- 16,76)	21,49 (10,88- 56,52)	<0,001
Máximo	8,63 (3,25- 27,36)	37,60 (8,47- 145,67)	0,001
Máximo ≥100 [n(%)]	4 (4,0)	7 (31,8)	0,001

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

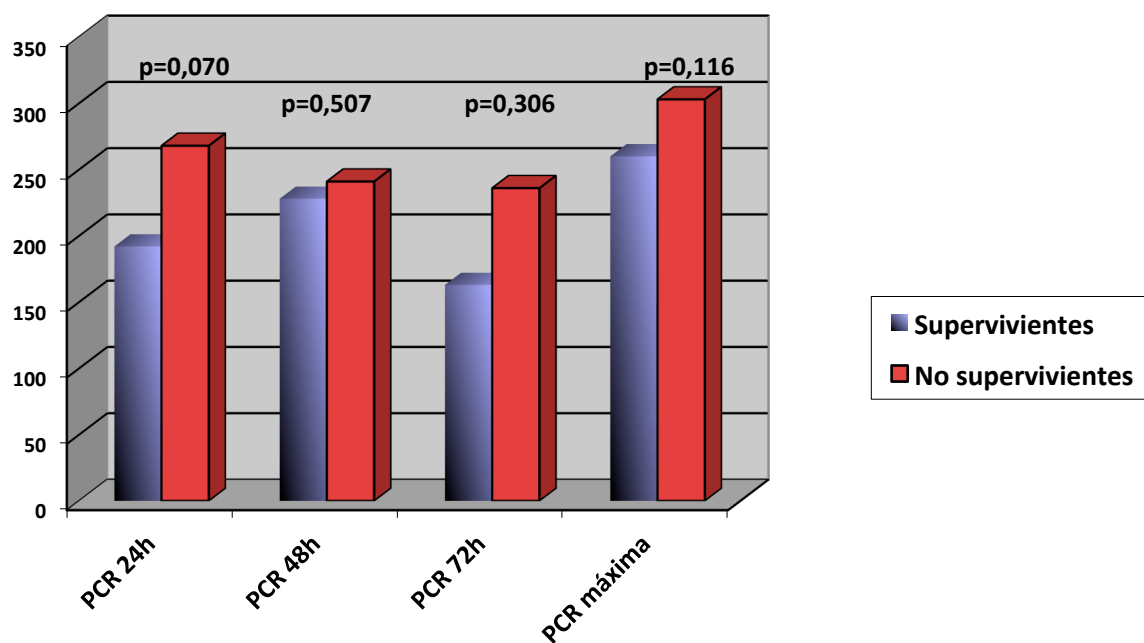


Figura 13. PCR y mortalidad a los 28 días (mediana, mg/l)

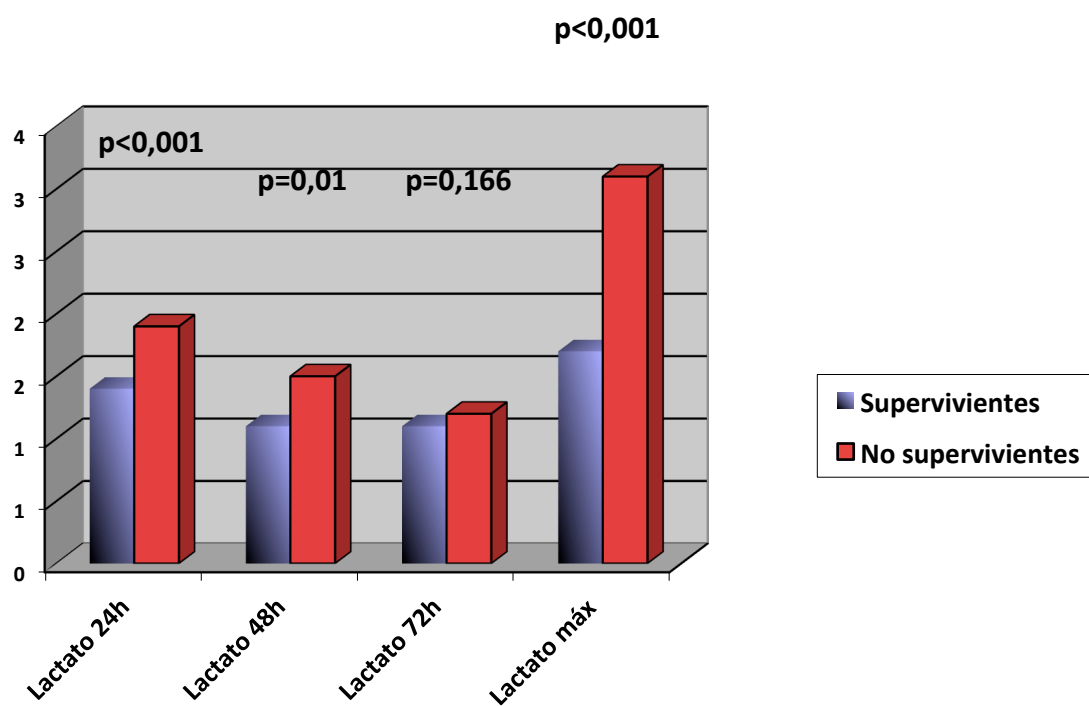


Figura 14. Lactato y mortalidad a los 28 días (mediana, mmol/l). Máx: máximo

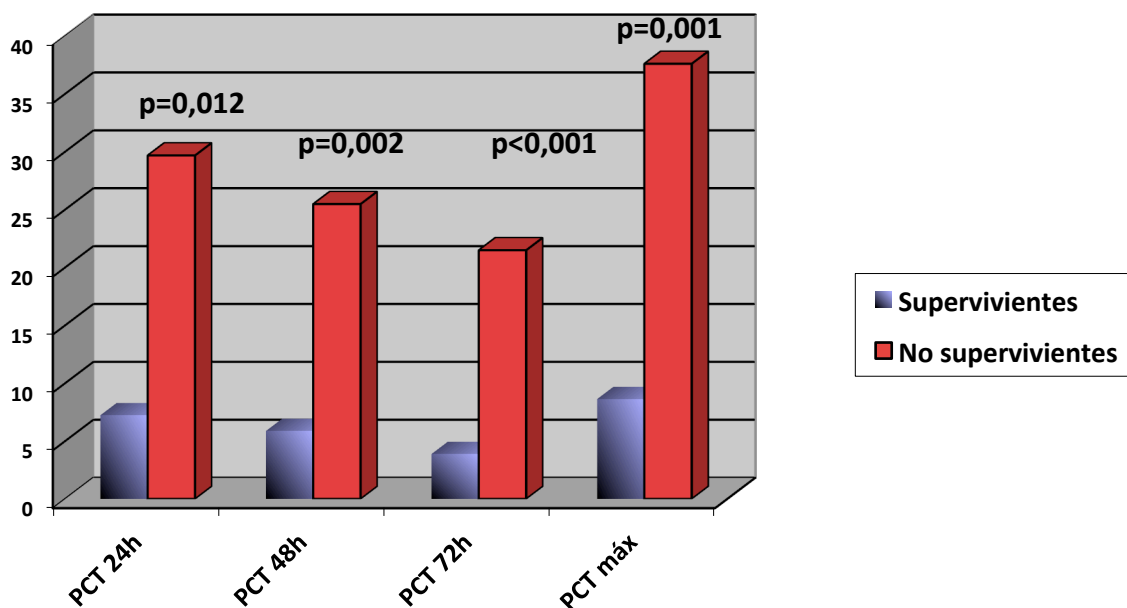


Figura 15. PCT y mortalidad a los 28 días (mediana, ng/ml). Máx: máxima

2.2.3. Análisis de curvas ROC

Se analizó el rendimiento pronóstico de las variables que mostraron significación en el análisis bivariado mediante el análisis de curvas ROC . Se obtuvo rendimiento pronóstico estadísticamente significativo para el SAPS II, el SOFA al ingreso y a las 72 h, y el lactato plasmático a las 24 h, 48 h y valores máximos para la mortalidad intra-UCC y para la mortalidad a los 28 días. El rendimiento pronóstico del valor de PCT a las 48 y 72 h para la mortalidad a los 28 días fue también significativo (tablas 41 y 42).

La variable con mayor poder discriminatorio para la mortalidad intra-UCC fue el lactato a las 24 h, con área bajo la curva (ABC) de 0,831 (IC 95% 0,729-0,932), seguida

por SAPS II (ABC 0,829, IC 95% 0,686-0,972) y lactato a las 48 h (ABC 0,761, IC 95% 0,623-0,899).

Respecto a la mortalidad a los 28 días, la variable con mayor poder discriminatorio fue el SAPS II (ABC 0,829, IC 95% 0,716-0,942), seguida por el lactato plasmático a las 24 h (ABC 0,801, IC 95% 0,695-0,907) y SOFA a las 72 h (ABC 0,797, IC 95% 0,675-0,919).

Tabla 41. Curvas ROC de escalas de riesgo clínico y biomarcadores como predictores de mortalidad intra-UCC

	<i>ABC (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Escalas clínicas		
SAPS II	0,829 (0,686-0,972)	0,001
SOFA		
0h	0,730 (0,599-0,860)	0,021
72h	0,727 (0,567-0,888)	0,023
Biomarcadores		
Lactato		
24h	0,831 (0,729-0,932)	0,001
48h	0,761 (0,623-0,899)	0,009
Máximo	0,711 (0,564-0,859)	0,034
PCT		
24h	0,616 (0,393-0,839)	0,246
48h	0,633 (0,430-0,836)	0,181
72h	0,668 (0,490-0,847)	0,091
Máximo	0,616 (0,416-0,815)	0,246

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; PCT: procalcitonina

Tabla 42. Curvas ROC de escalas clínicas de gravedad y biomarcadores como predictores de la mortalidad a los 28 días

	<i>ABC (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Escalas clínicas		
SAPS II	0,829 (0,716-0,942)	<0,001
SOFA		
0h	0,704 (0,572-0,836)	0,017
72h	0,797 (0,675-0,919)	<0,001
Biomarcadores		
Lactato		
24h	0,801 (0,695-0,907)	<0,001
48h	0,687 (0,542-0,831)	0,029
Máximo	0,674 (0,537- 0,810)	0,042
PCT		
24h	0,632 (0,451-0,813)	0,121
48h	0,687 (0,517-0,857)	0,028
72h	0,715 (0,557-0,873)	0,012
Máximo	0,650 (0,479-0,821)	0,078

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; PCT: procalcitonina

2.2.4. Análisis multivariante

Se realizaron modelos de regresión logística utilizando las variables que mostraron diferencias en el análisis bivariado y categorizando las variables mediante los puntos de corte de máxima parsimonia en las curvas ROC, como ya se ha explicado anteriormente.

Respecto a la mortalidad intra-UCC, los valores de SAPS II elevados (≥ 47) (OR=9,55; IC 95% 1,09-83,85; $p=0,042$) y los niveles de lactato a las 24 h elevados ($\geq 5,87$ mmol/l) (OR=6,90; IC 95% 1,28-37,08; $p=0,024$) se relacionaron de forma independiente con la mortalidad ($R^2=0,189$; $p=0,001$).

Los niveles máximos de PCT elevados (≥ 100 ng/ml) (OR=11,28; IC 95% 1,80-70,20; $p=0,010$), los niveles máximos de lactato elevados ($\geq 1,8$ mmol/l) (OR=8,86; IC 95% 1,51-52,10; $p=0,016$) y SOFA al ingreso elevado (≥ 7) (OR=8,14; IC 95% 1,69-39,20; $p=0,009$) se relacionaron de forma independiente con la mortalidad a los 28 días ($R^2=0,275$; $p=0,001$). Cuando se introdujeron en el modelo los niveles elevados de PCT y lactato máximos (≥ 100 ng/ml y $\geq 1,8$ mmol/l respectivamente) como una única variable binaria, el modelo también fue significativo, con la variable binaria (OR 99,11; IC 95% 5,21-1885,97; $p=0,002$) y SOFA al ingreso elevado (≥ 7) (OR=8,16; IC 95% 1,69-39,51; $p=0,009$) asociados de forma independiente con la mortalidad ($R^2=0,275$; $p=0,001$) (tabla 43).

Tabla 43. Modelos de análisis multivariante. Mortalidad intra-UCC y a los 28 días

	OR (IC 95%)	p
Mortalidad intra-UCC R²=0,189, p=0,001		
SAPS II ≥ 47	9,55 (1,09-83,85)	0,042
Lactato 24h ≥ 5,87 mmol/l	6,90 (1,28-37,08)	0,024
Mortalidad a los 28 días R²=0,275, p=0,001		
PCT máximo ≥ 100 ng/ml	11,28 (1,80-70,20)	0,010
Lactato máx ≥ 1,8 mmol/L	8,86 (1,51-52,10)	0,016
SOFA 0h ≥ 7	8,14 (1,69-39,20)	0,009
R²=0,275, p=0,001		
PCT y lactato máx alto	99,11 (5,21-1885,97)	0,002
SOFA 0h ≥ 7	8,16 (1,69-39,51)	0,009

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*;
PCT: procalcitonina; máx: máximo

DISCUSIÓN

1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SEGÚN PCT

Nuestro estudio muestra una reducción aproximada del 50% en la duración del tratamiento antibiótico en el grupo en que se utilizó el protocolo basado en la PCT sérica. No hubo diferencias significativas con respecto a la mortalidad o con respecto a la estancia en la UCC y hospitalaria.

Con respecto a las variables demográficas, el IMC fue discretamente mayor en el grupo PCT, aunque con escasa repercusión clínica (27,5 frente a 24,7). La presencia de comorbilidades fue más frecuente en el grupo control (39,1% frente a 17,3%; $p=0,009$), aunque no hubo diferencias significativas en cada una de las comorbilidades. En cambio no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en las escalas de gravedad clínicas, en la incidencia de *shock* séptico, de necesidad de TCRR y de ventilación mecánica prolongada. Por ello podemos considerar que la gravedad de los pacientes es similar en los dos grupos de estudio, a pesar de la diferencia de comorbilidades. No hubo diferencias significativas en el tipo de IIA, ni en los microorganismos aislados, ni en los antibióticos utilizados. Sí se utilizaron más fármacos antifúngicos de forma significativa en el grupo PCT (50% frente a 31,9% en el grupo control, $p=0,043$), a pesar de que la incidencia de IIA nosocomial fue la misma en los dos grupos, y son recomendados preferentemente en este tipo de infección y en la IIA comunitaria grave, fundamentalmente si hay factores de riesgo de mala evolución²¹⁹.

Además estas diferencias encontradas en la duración del tratamiento antibiótico se mantuvieron cuando se compararon los pacientes con *shock* séptico en los dos grupos. No se encontraron diferencias en cuando a la duración del tratamiento

antibiótico cuando se compararon los pacientes con y sin *shock* séptico, tanto en el grupo PCT como en el grupo control. En cambio, sí se encontraron diferencias significativas en cuanto a los antibióticos utilizados entre los pacientes con y sin *shock* séptico. Los antifúngicos, la tigeciclina y el meropenem se utilizaron más frecuentemente en los pacientes más graves, y el ertapenem en los pacientes estables hemodinámicamente. Esto refleja una probable correcta adherencia a las guías clínicas, en las que se recomienda la utilización de la tigeciclina y antifúngicos en los pacientes más graves, con factores de riesgo de mala evolución, y en las peritonitis postoperatoria²¹⁹.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento antibiótico guiado por la PCT permite una reducción en la duración del tratamiento antibiótico en pacientes críticos con sepsis grave sin aumentar la morbilidad^{104,107,111,112,220,221}. En los estudios de Hochreiter *et al.*¹¹¹, y Nobre *et al.*¹¹², se consiguió incluso demostrar una disminución en la estancia en la UCI. Varios metaanálisis han mostrado a su vez una disminución en la exposición a antibióticos mediante la utilización de algoritmos basados en la PCT¹¹⁶⁻¹²³ sin aumentar los efectos adversos.

Dos de estos ensayos incluyeron pacientes con IIA dentro de sus poblaciones de estudio con conclusiones diferentes. En el trabajo de Hochreiter *et al.*¹¹¹, de los 110 pacientes críticos quirúrgicos incluidos, más de la mitad (59 pacientes) presentaron IIA complicada, y se demostró una disminución en la duración del tratamiento antibiótico en el grupo guiado por PCT, sin aumentar la morbilidad. Incluso se consiguió demostrar una disminución de la estancia en la UCI mediante la utilización del algoritmo basado en la PCT (17,7±10,1 días frente a 15,5±12,5; p=0,046). La gravedad

de los pacientes incluidos en este trabajo era muy similar a la de los pacientes de nuestro estudio, ya que presentaron una media de SAPS II de $40,5 \pm 15,1$ en el grupo control y $40,1 \pm 17,1$ en el grupo PCT, sin existir diferencias significativas entre los dos grupos. En el presente estudio, la media de SAPS II fue de $43,4 \pm 15,8$ en el total de los pacientes, sin diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, Hochreiter *et al.* observaron una disminución en los días de ingreso en la UCI con la aplicación del protocolo basado en la PCT (de 17,7 a 15,5 días) a diferencia de nuestro estudio. La duración de la estancia en una UCC depende de muchos factores no directamente relacionados con la duración del tratamiento antibiótico, lo que pudo haber determinado estas diferencias en los resultados. El deseo de mantener a los pacientes bajo vigilancia continua en la UCI tras ciclos de tratamiento antibióticos cortos pudo contribuir a estos resultados.

En cambio, en el estudio de Bouadma *et al.*¹⁰⁴, en el que se incluyeron 621 pacientes críticos, pero de los que sólo 34 presentaron IIA complicada, no se consiguió demostrar una disminución en la duración del tratamiento antibiótico en este subgrupo, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. En cambio en el conjunto de la población de estudio sí se consiguió demostrar claramente un disminución en la duración del tratamiento antibiótico.

En un estudio reciente realizado en pacientes con peritonitis secundaria adquirida en la comunidad, Huang *et al.*¹¹⁵ demostraron una disminución en la duración del tratamiento antibiótico mediante la utilización de la PCT ($p < 0,001$ en test log-rank), resultado similar al encontrado en nuestro estudio. Sin embargo, en nuestro trabajo el 39,7% de las infecciones eran nosocomiales. Además nuestros pacientes

presentaron una gravedad mayor, ya que todos precisaron ingreso en la UCC al menos durante 48 h, y el 57,9% de los pacientes presentaron *shock* séptico con necesidad de fármacos vasopresores durante su ingreso. En cambio, en el trabajo de Huang *et al.* los pacientes con altas dosis de fármacos vasopresores fueron excluidos del estudio, y ninguno de los pacientes del grupo PCT falleció.

De entre los estudios que incluyeron pacientes con IIA, sólo en el trabajo de Bouadma *et al.*¹⁰⁴ se analizó la incidencia de aparición de bacterias multirresistentes, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (17,9% en grupo PCT frente a 16,6% en grupo control; $p=0,67$). En nuestro estudio observamos una tendencia a una mayor incidencia de colonización por bacterias multirresistentes en el grupo control (9,6% en el grupo PCT; 17,4% en el grupo control; $p=0,223$).

Los valores de la PCT en nuestro estudio (PCT media global de $36,4 \pm 68,6$ ng/ml) fueron más elevados que en otros trabajos^{109,111}, posiblemente debido a la lesión tisular provocada por la intervención quirúrgica⁵⁸. El elevado inóculo bacteriano, ya que fue el colon el origen más frecuente de la peritonitis, pudo haber contribuido también a unos valores más elevados de PCT. Debido a esto, se ha sugerido un punto de corte mayor de 0,5 ng/ml^{108,111,222} para los pacientes quirúrgicos^{123,221}. Por ello, se ha establecido como criterio de suspensión del tratamiento antibiótico un descenso de al menos un 80% en los valores máximos de PCT en pacientes con niveles elevados^{108,123,223}. Este último criterio fue el más utilizado en el grupo guiado por PCT entre nuestros pacientes.

Además, en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 2552 pacientes con IIA complicada, Riccio *et al.*²²⁴ demostraron que la duración de la terapia

antimicrobiana estaba relacionada de forma independiente con el desarrollo de infecciones extraabdominales posteriores a la IIA inicial. Los pacientes que desarrollaron una infección extraabdominal, a igual gravedad inicial medida por la escala APACHE II, presentaron a su vez una mayor mortalidad hospitalaria (14,9 % frente a 9,0 % respectivamente, $p<0,01$). En nuestro trabajo, en cambio, la incidencia de infecciones intra y extraabdominales fue la misma en los dos grupos.

Hay que destacar, por otra parte, que el 28,9% de nuestros pacientes precisaron de la utilización de TCRR. Las concentraciones de la PCT pueden estar aumentadas en el caso de insuficiencia renal²⁰⁻²². Las técnicas de reemplazo renal pueden disminuir las concentraciones de la PCT^{23,24}, aunque Meisner *et al.*²²⁵ demostraron en 26 pacientes que aunque la PCT es eliminada durante la realización de hemofiltración venovenosa continua, siendo la adsorción el principal mecanismo de eliminación, las concentraciones plasmáticas no se alteraban significativamente. En nuestro trabajo la utilización de la PCT para la suspensión del tratamiento es igualmente efectiva en este subgrupo de pacientes, consiguiéndose una reducción en la duración del tratamiento.

No nos consta la existencia de ningún otro estudio que valore la utilidad de un algoritmo basado en la PCT para valorar la suspensión del tratamiento antibiótico realizado exclusivamente en pacientes críticos con IIA complicada.

La fortaleza del estudio radica en la homogeneidad de los pacientes incluidos (pacientes con IIA complicada), el alto porcentaje de pacientes con infección nosocomial, la alta gravedad de los pacientes incluidos con alta incidencia de disfunción orgánica (incluido un alto porcentaje de pacientes sometidos a TCRR) y la

naturaleza práctica del análisis, ya que la utilización o no del algoritmo dependió exclusivamente de la decisión del médico responsable dentro de su práctica clínica habitual.

Las guías clínicas de la IDSA (*Infectious Disease Society of America*)¹⁰² recomiendan una duración del tratamiento antibiótico de cuatro a siete días para la IIA con control adecuado del foco infeccioso. En cambio, en el grupo control de nuestro estudio la duración del tratamiento antibiótico fue de $10,2 \pm 3,7$ días. En el estudio de Riccio *et al.*²²⁴ la duración del tratamiento fue incluso mayor (media de $11,9 \pm 0,3$ días en los pacientes que no desarrollaron infección extraabdominal y $18,6 \pm 1,1$ si la desarrollaron), demostrando una falta de adherencia a las guías clínicas en la práctica clínica habitual. Una posible explicación es la creencia de que días adicionales de tratamiento antibiótico carecen de riesgo para el paciente. Sin embargo, Hedrick *et al.*²²⁶ demostraron que ciclos de tratamiento antibiótico más cortos en la IIA suponían un menor riesgo de complicaciones, incluyendo un riesgo reducido de IIA recurrente. Posteriormente a la finalización de nuestro trabajo, Sawyer *et al.*²²⁷ han publicado los resultados de un ensayo clínico que incluyó 518 pacientes con IIA complicada. En este ensayo se comparó una duración de tratamiento antibiótico fija de 4 días frente a una duración del tratamiento en función de la resolución de los signos y síntomas clínicos, con un máximo de 10 días. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de nuevos episodios infecciosos, recurrencia de la IIA ni la mortalidad. Estos datos corroborarían los resultados de nuestro trabajo.

Según nuestros resultados la utilización de un protocolo basado en el valor de la PCT para la suspensión del tratamiento antibiótico reduce en un 50% la duración del

tratamiento. Esto puede ser de gran importancia ya que el consumo de antibióticos se ha asociado con la aparición de resistencias antimicrobianas, con una mayor morbilidad, duración de la hospitalización y costes²²⁸. El desarrollo de nuevas estrategias para optimizar el tratamiento antibiótico, como la utilización de biomarcadores, puede ser útil dentro de las políticas de optimización del tratamiento antibiótico²²⁹.

2. BIOMARCADORES PRONÓSTICOS

Las escalas de gravedad clínica permiten una buena predicción del pronóstico en pacientes con IIA complicada. Sin embargo, los biomarcadores en este contexto clínico han sido escasamente estudiados y no se han identificado marcadores adecuados que pronostiquen la aparición de complicaciones clínicas.

La escala de gravedad APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) no fue útil para detectar infección persistente en un estudio realizado en pacientes con sepsis de origen abdominal²³⁰. En cambio Delibegovic *et al.*²³¹ demostraron que era una buena escala pronóstica en pacientes con peritonitis secundaria. También quedó demostrado en un estudio europeo realizado para valorar factores pronósticos en pacientes con peritonitis ingresados en la UCI²³².

En trabajos previos, las escalas de gravedad SAPS II^{233,234} y SOFA^{235,236} han demostrado ser buenas herramientas pronósticas en pacientes críticos con IIA. En nuestro estudio hemos corroborado estos datos. Tanto el SAPS II como el SOFA presentaron buena capacidad pronóstica ($ABC > 0,700$; $p < 0,05$) al ingreso y a las 72h

(en el caso de la escala SOFA), hallándose que un punto de corte de 42 para el SAPS II y 7 para el SOFA al ingreso predijeron de forma adecuada la mortalidad a los 28 días en nuestros pacientes. El SAPS II (OR=9,55; p=0,042) y el SOFA al ingreso (OR=8,14; p=0,009) estuvieron también relacionados en el análisis multivariante de forma independiente con la mortalidad intra-UCC y a los 28 días, respectivamente.

En nuestro estudio la PCR no se asoció con la mortalidad. Los niveles de PCR están aumentados en los dos grupos de estudio, en probable relación con la inflamación por la lesión tisular quirúrgica (concentración máxima mediana de 264,30 mg/dl en supervivientes frente a 287,10 mg/dl en no supervivientes), sin existir diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Los valores son claramente superiores a los descritos en los estudios realizados en pacientes críticos no quirúrgicos^{169,171,172}. La tendencia de los valores de PCR a lo largo del tiempo está más relacionada con el pronóstico en el paciente crítico que los valores absolutos¹⁷². En los trabajos de Rau¹⁴⁴ y Schroder¹⁴⁵, en los que se comparaba la utilidad pronóstica de la PCT y la PCR en pacientes quirúrgicos, aunque con menor tamaño muestral, se observaron de forma similar niveles elevados de PCR en supervivientes y no supervivientes, sin diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Los valores de la PCT y el lactato plasmático sí se relacionaron con la mortalidad, siendo el lactato a las 24 h un predictor independiente de mortalidad intra-UCC mientras que los valores máximos de lactato plasmático y PCT obtenidos fueron predictores independientes de mortalidad a los 28 días. El valor máximo de PCT fue el mejor biomarcador predictor de mortalidad a los 28 días (OR 11,28 para un valor ≥ 100 ng/ml).

Ambos biomarcadores han sido estudiados como predictores de mortalidad en pacientes con sepsis^{195,197,237,238}. La hiperlactacidemia ha resultado ser un predictor independiente de mortalidad en diferentes grupos de pacientes críticos^{195-197,238}. En el presente estudio la mortalidad intra-UCC pudo ser predicha mediante un valor de lactato plasmático a las 24h de ingreso $\geq 5,87$ mmol/l (OR 6,90; $p=0,024$) y la mortalidad a los 28 días con valores máximos $\geq 1,80$ mmol/l (OR=8,86; $p=0,016$).

Con respecto a la PCT, de todos los estudios que evalúan su utilidad como marcador pronóstico en pacientes sépticos, el que incluye mayor tamaño muestral se realizó en pacientes con sepsis de origen abdominal. En él, los valores medianos de PCT al día 1, 4 y 10 de la cirugía estaban asociados con la mortalidad¹³⁷. Otros estudios confirmaron estos hallazgos en pacientes con peritonitis. En el trabajo de Rau *et al.*¹⁴⁴, un valor ≥ 10 ng/ml predecía de forma muy adecuada el desarrollo de síndrome de disfunción multiorgánica. En un trabajo anterior las conclusiones fueron similares¹⁴⁵. Nuestros resultados muestran, de forma similar, niveles más elevados de PCT a las 24, 48 y 72 h en los pacientes que fallecieron. Además, niveles de PCT ≥ 100 ng/ml se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 28 días (OR=11,28; $p=0,010$) en el análisis multivariante. Los niveles de PCT alcanzados en nuestro trabajo parecen mayores que los descritos por Reith *et al.*¹³⁷, a pesar de que los pacientes presentaron una mortalidad global similar (7,75 ng/ml en los pacientes que sobrevivieron frente a 38 ng/ml en los pacientes que fallecieron en el día 1; 4,9 ng/ml frente a 13,8 ng/ml en el estudio de Reith). En el estudio de Rau *et al.* los niveles de PCT fueron similares a los nuestros (25,3 ng/ml a las 24h en los pacientes que fallecieron frente a 5,7 ng/ml en los que sobrevivieron).

En un estudio previo realizado en pacientes con *shock* séptico un aumento concomitante de los niveles de lactato plasmático y de PCT se asoció con la mortalidad a los 28 días de forma independiente¹³¹. De forma semejante, en el presente estudio, los valores máximos de lactato plasmático y de PCT elevados ($\geq 1,8$ mmol/l y ≥ 100 ng/ml respectivamente) de forma simultánea, considerados como una única variable combinada, fueron altamente predictivos (OR=99,11; p=0,002) de la mortalidad a los 28 días. La *odds ratio* de esta variable combinada fue mayor que la del SOFA al ingreso, también predictora independiente de mortalidad a los 28 días (OR=8,18; p=0,009). Estos hallazgos sugieren que los pacientes que presenten simultáneamente niveles elevados de PCT y lactato precisan de un nivel mayor de atención y cuidado por presentar alto riesgo de mortalidad.

Recientemente se ha publicado un trabajo que incluyó 4 211 pacientes con infección respiratoria aguda²³⁹. Los autores demostraron que la PCT al ingreso en urgencias es un buen predictor de mortalidad. En cambio, la PCT al ingreso en la UCI y en atención primaria no fue un buen predictor de mortalidad en estos pacientes.

3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El análisis retrospectivo del presente estudio representa la principal limitación. Estos resultados deben confirmarse y validarse en trabajos prospectivos realizados en pacientes con IIA complicada.

Además, aunque se trata de una población de pacientes muy homogénea, con IIA complicada, el tamaño muestral es limitado.

También, aunque se ha demostrado una reducción en la duración del tratamiento antibiótico mediante la utilización de un algoritmo basado en la PCT, no se ha realizado un análisis de costes. La reducción del 50% en la duración del tratamiento antibiótico, sin aumentar la morbilidad, podría tener un importante impacto económico, que no se ha analizado en el presente estudio.

CONCLUSIONES

1. La utilización de un protocolo basado en la procalcitonina sérica para suspender el tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal complicada reduce la duración del tratamiento en un 50%, es segura y no aumenta la morbimortalidad.
2. Un valor máximo de procalcitonina ≥ 100 ng/ml y un valor máximo concomitante de lactato plasmático $\geq 1,8$ mmol/l, combinados como una única variable, predicen mejor la mortalidad a los 28 días que las escalas clínicas y cada biomarcador por separado.
3. Un valor de SAPS II ≥ 47 y el lactato plasmático a las 24 h $\geq 5,87$ mmol/l son mejores predictores de mortalidad intra-Unidad de Cuidados Críticos que el resto de biomarcadores y la escala SOFA. Los valores de proteína C reactiva plasmáticos no están relacionados con la mortalidad.
4. Existe una tendencia a una disminución en la colonización por microorganismos multirresistentes cuando se emplea el protocolo basado en la procalcitonina sérica.
5. No existen diferencias en la incidencia de nuevos episodios infecciosos cuando se emplea el protocolo basado en la procalcitonina.
6. No existen diferencias en la estancia en la Unidad de Cuidados Críticos y hospitalaria cuando se emplea el protocolo basado en la procalcitonina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Brit J Clin Pharmacol* 2005;59:491-4.
2. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
5. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug safety* 2002;25:467-71.
6. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
7. Broad PM, Symes AJ, Thakker RV, Craig RK. Structure and methylation of the human calcitonin/alpha-CGRP gene. *Nucleic Acids Res* 1989;17:6999-7011.
8. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;32:1715-21.
9. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001;16:109-12.
10. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003;35:290-5.

11. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396-404.
12. Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003;19:187-90.
13. Kretzschmar M, Kruger A, Schirrmeister W. Hepatic ischemia-reperfusion syndrome after partial liver resection (LR): hepatic venous oxygen saturation, enzyme pattern, reduced and oxidized glutathione, procalcitonin and interleukin-6. *Exp Toxicol Pathol* 2003;54:423-31.
14. Kretzschmar M, Kruger A, Schirrmeister W. Procalcitonin following elective partial liver resection--origin from the liver? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1162-7.
15. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
16. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
17. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:888-9.
18. Redl H, Schiesser A, Toegel E, Assicot M, Bohuon C. Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock* 2001;16:25-7.
19. Hohenberger P, Latz E, Kettelhack C, Rezaei AH, Schumann R, Schlag PM. Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated

limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2003;10:562-8.

20. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003;29:579-83.

21. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol* 2005;61:180-6.

22. Lavin-Gomez BA, Palomar-Fontanet R, Gago-Fraile M, et al. Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis* 2011;27:33-7.

23. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHD). *Intensive Care Med* 1999;25:1198-9.

24. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:269-74.

25. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med* 2002;30:1112-7.

26. Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock* 1999;12:268-73.

27. Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med* 2001;29:112-6.

28. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002;30:2091-5.
29. Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001-6.
30. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
31. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40:1250-6.
32. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation-will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant* 1998;12:206-11.
33. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28:68-73.
34. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84:332-6.
35. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.

36. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 2:S159-64.
37. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29:S109-16.
38. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
39. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003.
40. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-3.
41. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
42. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
43. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
44. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.

45. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000;28:2793-8.
46. Suprin E, Camus C, Gacouin A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000;26:1232-8.
47. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 2:S153-8.
48. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-7.
49. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
50. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:398-404.
51. Tugrul S, Esen F, Celebi S, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:747-54.
52. Bell K, Wattie M, Byth K, et al. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:629-36.

53. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:538-42.
54. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8:R234-42.
55. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004;141:9-15.
56. Jimeno A, Garcia-Velasco A, del Val O, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004;100:2462-9.
57. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91:117-20.
58. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:102-7.
59. Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006;10:R53.
60. Dorizzi RM, Polati E, Sette P, Ferrari A, Rizzotti P, Luzzani A. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units. *Clin Biochem* 2006;39:1138-43.
61. Naeini AE, Montazerolghaem S. Procalcitonin marker for sepsis diagnosis. Evaluating a rapid immuno-chromatografic test. *Saudi Med J* 2006;27:422-4.

62. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007;11:R38.
63. Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein, lipopolysaccharide, and soluble CD14 in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2007;33:1025-32.
64. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:407-13.
65. Ivancevic N, Radenkovic D, Bumbasirevic V, et al. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:397-403.
66. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008;36:396-407.
67. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis* 2009;9:213.
68. Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med* 2009;24:63-71.
69. Ahmadinejad Z DB, Jalili M, Soudbakhsh A, Rasolinejad M. Evaluation of serum procalcitonin in patients with systemic inflammatory response syndrome with and without infection. *Acta Medica Iranica* 2009;47:383-8.

70. Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar AN, Gmeiner-Stopar T, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2009;35:1950-8.
71. Oshita H, Sakurai J, Kamitsuna M. Semi-quantitative procalcitonin test for the diagnosis of bacterial infection: clinical use and experience in Japan. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:222-7.
72. Latour-Perez J, Alcala-Lopez A, Garcia-Garcia MA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* 2010;43:720-4.
73. Hsu KH, Chan MC, Wang JM, Lin LY, Wu CL. Comparison of Fcγ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology* 2011;16:152-60.
74. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In Critically Ill Patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011;2011:594645.
75. Tsalik EL, Jaggars LB, Glickman SW, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med* 2012;43:97-106.
76. Zeni F VA, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y, et al. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care* 1994;suppl 2:89-98.
77. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.

78. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64 Suppl 1:i29-36.
79. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1722-30.
80. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 2007;16:440-5.
81. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:159-67.
82. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003;289:885-8.
83. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2920-5.
84. Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:402-6.
85. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2008;46:491-6.

86. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-9.
87. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11.
88. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
89. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-5.
90. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.
91. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37:752-60.
92. Kyriakidou KG, Rafailidis P, Matthaiou DK, Athanasiou S, Falagas ME. Short-versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2008;30:1859-68.

93. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child* 2009;94:607-14.
94. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737-42.
95. Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg* 1994;81:989-91.
96. Basoli A, Chirletti P, Cirino E, et al. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs ≥ 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J Gastrointest Surg* 2008;12:592-600.
97. Lennard ES, Minshew BH, Dellinger EP, Wertz M. Leukocytosis at termination of antibiotic therapy: its importance for intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1980;115:918-21.
98. Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982;195:19-24.
99. Taylor E, Dev V, Shah D, Festekjian J, Gaw F. Complicated appendicitis: is there a minimum intravenous antibiotic requirement? A prospective randomized trial. *Am Surg* 2000;66:887-90.
100. Alcocer F, Lopez E, Calva JJ, Herrera MF. Antibiotic therapy in secondary peritonitis: towards a definition of its optimal duration. *Rev Invest Clin* 2001;53:121-5.

101. Maseda E, Lillo M, Fernandez L, Villagran MJ, Gomez-Rice A, Ramasco F. Septic shock due to community-acquired complicated intra-abdominal infection treated with ertapenem: outcome in 25 cases. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008;55:227-31.
102. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
103. Guirao X, Arias J, Badia JM, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:151-72.
104. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
105. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000-7.
106. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
107. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:221-6.

108. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.
109. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009;34:1364-75.
110. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission-a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:481-7.
111. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13:R83.
112. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
113. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis* 2013;13:158.
114. Rau B, Kruger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:134-44.

115. Huang TS, Huang SS, Shyu YC, et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis. *PLoS One* 2014;9:e90539.
116. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009;37:497-507.
117. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011;53:379-87.
118. Kopterides P, Siempos, II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38:2229-41.
119. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-31.
120. Matthaïou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38:940-9.
121. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
122. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013;8:530-40.

123. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R291.
124. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
125. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
126. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010;36:601-7.
127. Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011;16:819-24.
128. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect* 2011;77:58-63.
129. Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem* 2009;42:1025-31.
130. Jain S, Sinha S, Sharma SK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes* 2014;7:458.

131. Phua J, Koay ES, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock* 2008;29:328-33.
132. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2009;14:969-74.
133. Kruger S, Ewig S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008;31:349-55.
134. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis* 2008;47 Suppl 3:S127-32.
135. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005;33:257-63.
136. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:1058-67.
137. Reith HB, Mittelkotter U, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 2:S165-9.
138. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R205.

139. Claey's R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757-62.
140. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006;97:503-8.
141. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:481-91.
142. Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2011;15:1-5.
143. Choi SW KH, Kim KH, Shin DW, Park JS, Roh JY, Park JM. Procalcitonin as a prognosis marker for the severe sepsis and septic shock patients in emergency department. *Korean J Crit Care Med* 2011;26:250-5.
144. Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007;142:134-42.
145. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:33-8.
146. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.
147. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.

148. Pfafflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem* 2009;393:1473-80.
149. Juma WM, Lira A, Marzuk A, Marzuk Z, Hakim AM, Thompson CS. C-reactive protein expression in a rodent model of chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2011;1414:85-93.
150. Meuwissen M, van der Wal AC, Niessen HW, et al. Colocalisation of intraplaque C reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *J Clin Pathol* 2006;59:196-201.
151. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986;164:321-6.
152. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1112-3.
153. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
154. Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2575-80.
155. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle* 2009;8:3885-92.
156. Molins B, Pena E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:2239-46.

157. Wang Q, Zhu X, Xu Q, Ding X, Chen YE, Song Q. Effect of C-reactive protein on gene expression in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1539-45.
158. Cirillo P, Golino P, Calabro P, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005;68:47-55.
159. Bisioendial R, Birjmohun R, Keller T, et al. In vivo effects of C-reactive protein (CRP)-infusion into humans. *Circ Res* 2005;97:e115-6.
160. Boudjeltia KZ PM, Brohée D,, Guillaume N CP, Vincent JL, Remacle C, Bouckaert Y, Vanhaeverbeek M. Correlation between serum CRP levels and Euglobulin Clot Lysis Time. *Thrombosis Journal* 2004;2:7.
161. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-46; quiz 46-7.
162. Benzaquen LR, Yu H, Rifai N. High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002;39:459-97.
163. Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101-8.
164. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci* 2009;337:248-55.
165. Sierra R, Rello J, Bailen MA, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004;30:2038-45.

166. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011;27:241-51.
167. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002;30:529-35.
168. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2006;72:69-80.
169. Silvestre J, Poveda P, Coelho L, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 2009;35:909-13.
170. Poveda P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10:R63.
171. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-9.
172. Poveda P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care* 2011;15:R169.
173. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1737-41.
174. Limper M, Smit PM, Bongers KM, et al. Procalcitonin in children with suspected novel influenza A (H1N1) infection. *J Infect* 2010;61:351-3.

175. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta* 2012;413:1731-6.
176. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 2006;26:10-2.
177. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010;42:723-33.
178. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns* 2011;37:549-58.
179. Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:1855-7.
180. Zhang Z, Ni H. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:854-61.
181. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care* 2012;16:R53.
182. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2010;35:805-11.

183. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
184. Bajwa EK, Khan UA, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Plasma C-reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS. *Chest* 2009;136:471-80.
185. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008;36:213-9.
186. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:166-71.
187. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32:726-32.
188. Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25:804-12.
189. Su L, Han B, Liu C, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2012;12:157.
190. Coelho L, Pova P, Almeida E, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007;11:R92.

191. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:23-36.
192. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;28:253-68.
193. Garrabou G, Moren C, Lopez S, et al. The effects of sepsis on mitochondria. *J Infect Dis* 2012;205:392-400.
194. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: a distinct clinical and physiological profile within the spectrum of septic shock. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:536852.
195. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-7.
196. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock* 2012;38:4-10.
197. del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* 2010;17:260-8.
198. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
199. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009;32:35-9.

200. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46.
201. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990;161:79-84.
202. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994;81:1306-8.
203. Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:1220-5.
204. Osuchowski MF, Connett J, Welch K, Granger J, Remick DG. Stratification is the key: inflammatory biomarkers accurately direct immunomodulatory therapy in experimental sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:1567-73.
205. Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care* 2007;11:R49.
206. Mera S, Tatulescu D, Cismaru C, et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS* 2011;119:155-63.
207. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001;22:1693-711.

208. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25:1369-72.
209. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005;9:R816-24.
210. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005;51:1823-9.
211. Debiase L, Hachem RY, Al Wohoush I, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-Reactive Protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *Crit Care Med* 2014;42:2500-7.
212. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1059-67.
213. van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, et al. Prognostic value of Pro-adrenomedullin, Procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect* 2014.
214. Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J* 2012;39:1144-55.
215. Wang RL, Kang FX. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol* 2010;13:152-7.

216. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control* 1988;16:128-40.
217. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
218. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
219. Guirao X, Maseda E, Barberan J. Antibiotics in the treatment of intra-abdominal infection. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2010;57:1.
220. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048-58.
221. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013;3.
222. Liew YX, Chlebicki MP, Lee W, Hsu LY, Kwa AL. Use of procalcitonin (PCT) to guide discontinuation of antibiotic use in an unspecified sepsis is an antimicrobial stewardship program (ASP). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:853-5.
223. Jung B, Molinari N, Nasri M, et al. Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock. *Crit Care* 2013;17:R255.

224. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:417-24.
225. Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock* 2001;15:171-5.
226. Hedrick TL, Evans HL, Smith RL, et al. Can we define the ideal duration of antibiotic therapy? *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7:419-32.
227. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med* 2015;372:1996-2005.
228. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49:1175-84.
229. Dixon J, Duncan CJ. Importance of antimicrobial stewardship to the English National Health Service. *Infect Drug Resist* 2014;7:145-52.
230. Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery* 2009;145:20-6.
231. Delibegovic S, Markovic D, Hodzic S. APACHE II scoring system is superior in the prediction of the outcome in critically ill patients with perforative peritonitis. *Med Arh* 2011;65:82-5.
232. Tridente A, Clarke GM, Walden A, et al. Patients with faecal peritonitis admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Intensive Care Med* 2014;40:202-10.

233. Chromik AM, Meiser A, Holling J, et al. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1358-67.
234. Gauzit R, Pean Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:119-27.
235. Hernandez-Palazon J, Fuentes-Garcia D, Burguillos-Lopez S, Domenech-Asensi P, Sansano-Sanchez TV, Acosta-Villegas F. Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis. *Med Intensiva* 2013;37:461-7.
236. Hynninen M, Wennervirta J, Leppaniemi A, Pettila V. Organ dysfunction and long term outcome in secondary peritonitis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:81-6.
237. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:221-7.
238. Londoño J, Leon AL, Rodriguez F, et al. Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension. *Med Clin (Barc)* 2013;141:246-51.
239. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Crit Care* 2015;19:74.

ANEXOS

1. ANEXO 1- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Guided PCT: ☐ Y ☐ N

Age years ☐ M ☐ F Height cm Weigh Kg

Date of hospital admission :

Date of Critical care admission:

Date of infectious process:

Type of intraabdominal infection (tick one):

☐ community ☐ hospital-non postoperative ☐ hospital-postoperative

Type of surgery (tick one): ☐ emergency ☐ scheduled

Appropriate source control procedure: ☐ Y ☐ N

Site of infection (tick one):

☐ Appendix ☐ Colon ☐ Gallbladder or biliary tract ☐ Stomach or duodenum

☐ Small intestine ☐ Other

Infectious process (tick one):

☐ Abscess ☐ Generalized peritonitis ☐ Localized peritonitis

☐ Gastrointestinal perforation

Chronic co-morbid disease (tick all that apply):

☐ NYHA III/IV heart failure

☐ Insulin-dependent *diabetes mellitus*

☐ Cirrhosis

☐ Oxygen therapy at home

☐ Haematological malignancy

☐ Chemotherapy

☐ Radiotherapy

☐ Immunosuppressive agents

☐ Long-term corticosteroid therapy

☐ Chronic renal failure with diálisis

☐ Metastatic cancer

SAPS II: ☐☐

SOFA score at inclusion to study: ☐☐

Organ or system failure (SOFA score >2) at inclusion to study:

Respiratory ☐ Y ☐ N

Cardiovascular ☐ Y ☐ N

Renal ☐ Y ☐ N

CNS ☐ Y ☐ N

Hepatic ☐ Y ☐ N

Coagulation ☐ Y ☐ N

SOFA score 3-day: ☐☐

Organ or system failure (SOFA score >2) at 3-day:

Respiratory ☐ Y ☐ N

Cardiovascular ☐ Y ☐ N

Renal ☐ Y ☐ N

CNS ☐ Y ☐ N

Hepatic ☐ Y ☐ N

Coagulation ☐ Y ☐ N

Mechanical ventilation > 24 h ☐ Y ☐ N

Septic shock : ☐ Y ☐ N

Serum lactate: 24 h: , mmol/L ; 48 h : , mmol/L ; 72 h: , mmol/L

C-reactive protein: 24 h: , mg/L; 48 h: , mg/L; 72 h: , mg/L

Procalcitonin: 24h , µg/L 48 h: , µg/L ; 72 h: , µg/L

Renal replacement therapy ☐ Y ☐ N

Adequate antimicrobial treatment ☐ Y ☐ N

Microorganisms isolated from peritonitis:

Code of Microorganism

Code of Antibiotic

Date of first dose

Date of last dose

/

/

/

/

/

/

If PCT Group:

PCT 1-day ,

PCT 2-day ,

PCT 3-day ,

PCT 4-day ,

PCT 5-day ,

PCT 6-day ,

PCT 7-day ,

PCT 8-day ,

PCT 9-day ,

PCT 10-day ,

PCT 11-day ,

PCT 12-day ,

PCT 13-day ,

PCT 14-day ,

New infectious episode:

New complicated Intra-abdominal infection by anastomotic leakage ☐ Y ☐ N

Persisting or recurrent documented Intra-abdominal infection (non-leakage) ☐ Y ☐ N

Incisional surgical site infection ☐ Y ☐ N

Pulmonary infection ☐ Y ☐ N

Urinary tract infection ☐ Y ☐ N

Catheter-related infection ☐ Y ☐ N

Primary bloodstream infection ☐ Y ☐ N

Other ☐ Y ☐ N

Colonisation by multidrug-resistant bacteria:

Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ☐ Y ☐ N

Acinetobacter baumannii ☐ Y ☐ N

Stenotrophomonas maltophilia ☐ Y ☐ N

Extended-spectrum β -lactam-producing Enterobacteriaceae ☐ Y ☐ N

High-concentration cephalosporinase-producing AmpC Enterobacteriaceae ☐ Y ☐ N

Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* ☐ Y ☐ N

Date of Critical Care discharge (or death):

Date of Hospital discharge (or death):

Status at Critical care discharge:

☐ Alive ☐ Dead

Status at day 28:

☐ Alive ☐ Dead

Status at Hospital discharge:

☐ Alive ☐ Dead

Código de Antibióticos:

Tigeciclina: 01

Imipenem: 02

Meropenem: 03

Doripenem: 04

Piperacilina-Tazobactam: 05

Caspofungina: 06

Micafungina: 07

Anidulafungina: 08

Ertapenem: 09

Metronidazol: 10

Cefepima: 11

Caftazidima: 12

Cefotaxima: 13

Ceftriaxona: 14

Daptomicina: 15

Vancomicina: 16

Teicoplanina: 17

Amoxicilina-clavulánico: 18

Voriconazol: 19

Fluconazol: 20

Amikacina: 21

Tobramicina: 22

Gentamicina: 23

Otros: 24

Código de Microorganismos:

E.coli: 01

E.coli BLEE +: 02

Enterobacter spp: 03

Enterobacter spp BLEE+: 04

Klebsiella spp: 05

Klebsiella spp BLEE+: 06

Acinetobacter spp: 07

P. aeruginosa: 08

Proteus spp: 09

Clostridium spp: 10

Eubacterium spp: 11

Peptostreptococcus spp: 12

Bacteroides fragilis: 13

Other *Bacteroides* spp: 14

Fusobacterium spp: 15

Bilophila spp: 16

Prevotella spp: 17

Enterococcus not speciated: 18

Enterococcus faecalis: 19

Enterococcus faecium: 20

Staphylococcus aureus: 21

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina: 22

Otro *Staphylococcus* spp: 23

***Streptococcus* spp: 24**

***Viridans Streptococcus*: 25**

***Candida albicans*: 26**

***Candida glabrata*: 27**

***Candida parapsilosis*: 28**

***Candida tropicales*: 29**

***Candida krusei*: 30**

***Candida* spp: 31**

Otros: 32

2. ANEXO 2- PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DEL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

- Suárez de la Rica, A, Maseda E, Anillo V, Hernández Gancedo C, López-Tofiño A, Gilsanz F. Procalcitonin, C Reactive protein and lactate as prognostic markers of mortality in patients with complicated intra-abdominal infection admitted to the ICU. *Intensive care med* 2013; 39 Supl 2: 341. Premio *International Sepsis Forum* en Congreso Europeo de Cuidados Intensivos 2013 (ESCIM 2013).